

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
2. Oktober 2003 (02.10.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/080034 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 9/51, 9/14**

(21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/EP03/02984**

(22) Internationales Anmeldedatum:
21. März 2003 (21.03.2003)

(25) Einreichungssprache: **Deutsch**

(26) Veröffentlichungssprache: **Deutsch**

(30) Angaben zur Priorität:
102 14 031.6 27. März 2002 (27.03.2002) **DE**

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): **PHARMATECH GMBH** [DE/DE]; Schlotfeldtsberg
14 a, 24220 Flintbek (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **MÜLLER, Bernd, W.**

[DE/DE]; Schlotfeldtsberg 14 A, 24220 Flintbek (DE).
RASENACK, Norbert [DE/DE]; Chemnitzerstr. 20,
24114 Kiel (DE).

(74) Anwälte: **VAN HEESCH, Helmut** usw.; Uexküll & Stol-
berg, Beselerstr. 4, 22607 Hamburg (DE).

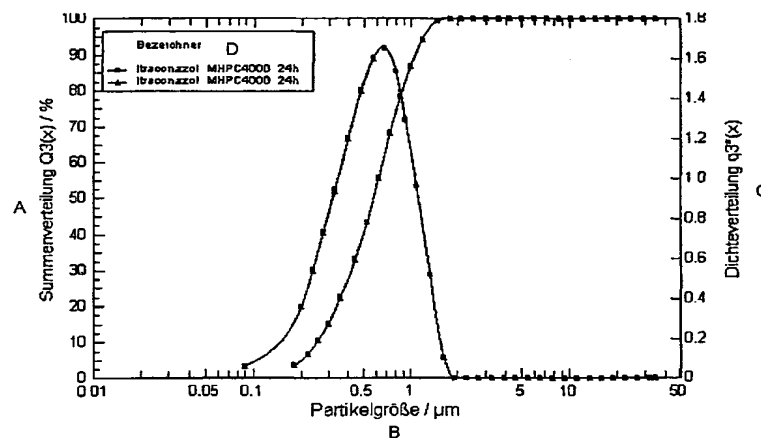
(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO,
RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: METHOD FOR THE PRODUCTION AND THE USE OF MICROPARTICLES AND NANOPARTICLES BY CON-
STRUCTIVE MICRONISATION

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG UND ANWENDUNG VON MIKRO- UND NANOTEILCHEN
DURCH AUFBAUENDE MIKRONISATION



E 24 h nach Fällung

A... TOTAL DISTRIBUTION Q3(X) %
B... PARTICLE SIZE / µM
C... DENSITY DISTRIBUTION Q3*(X)
D... IDENTIFIERS
E... 24H AFTER PRECIPITATION

(57) Abstract: The invention relates to a method for producing microparticles and/or nanoparticles of a substance, wherein particles are formed from a molecularly distributed substance which is simultaneously stabilised in a suspension. The substance is dissolved in a solvent system and subsequently a non-solvent for said substance is added whereby said non-solvent can be mixed with the solvent system for said substance. One or several crystal growth inhibitors are added and a rapid merging of solvents and non-solvents takes place. The substance is precipitated by forming a dispersion of particles whose size lies within the micrometer or nanometer range.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

BEST AVAILABLE COPY

WO 03/080034 A2

Publ. No. 03/080034 A2

WO 03/080034 A2



TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Veröffentlicht:

ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung beschreibt ein Verfahren zur Herstellung von Mikro- und/oder Nanoteilchen einer Substanz, bei dem molekular verteilte Substanz zu Teilchen assoziiert und gleichzeitig in Suspension stabilisiert wird, wobei die Substanz in einem Lösungsmittelsystem dafür gelöst wird und anschliessend ein Nicht-Lösungsmittel für diese Substanz, das mit dem Lösungsmittelsystem für diese Substanz mischbar ist, zugesetzt wird, wobei ein oder mehrere Kristallwachstumsinhibitor(en) zugegen ist (sind) und eine schnelle Vereinigung von Lösungsmittel und Nichtlösungsmittel durchgeführt wird, wodurch die Substanz unter Bildung einer Dispersion von Teilchen ausgefällt wird, die eine Grösse im Bereich Mikro- oder Nanometerbereich aufweisen.

Verfahren zur Herstellung und Anwendung von
Mikro- und Nanoteilchen durch aufbauende Mikronisation

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Mikro- und Nanoteilchen fester Substanzen durch aufbauende Mikronisation mittels Auflösung und Ausfällung sowie die Anwendung dieser kleinen Teilchen.

In der Pharmazie stellt sich im Rahmen der Entwicklung neuer Arzneistoffe vor allem in den letzten Jahren häufig die Problematik, dass die von den chemischen Entwicklungsabteilungen entwickelten Arzneistoffe eine sehr geringe Wasserlöslichkeit, bis hin zu einer Wasserunlöslichkeit aufweisen. Dies kann die Bioverfügbarkeit des Wirkstoffs bzw. der Wirkstoffe einer Arzneistoffzubereitung limitieren. Beispielsweise trat diese Problematik bei der Entwicklung von Arzneistoffen gegen die Immunschwächekrankheit AIDS auf, wo therapeutisch sinnvolle Arzneistoffe aufgrund ihrer zu geringen Bioverfügbarkeit zum Scheitern verurteilt waren. Durch eine Reduktion der Kristallgröße lässt sich aufgrund der gleichzeitig damit verbundenen

- 2 -

Erhöhung der spezifischen Oberfläche die Auflösungsgeschwindigkeit erhöhen. Allerdings entstehen bei den herkömmlichen Zerkleinerungsverfahren (= abbauende Mikronisierung) hydrophobe Bruchkanten und elektrostatisch aufgeladene, energiereiche Bereiche. Dies führt zu Nachteilen, die das Handling der Substanzen sowie ihre Verarbeitbarkeit negativ beeinflussen. Auch wird die Freisetzungsgeschwindigkeit nicht in dem Maße gesteigert, wie es durch die Vergrößerung der Oberfläche zu erwarten wäre, da häufig eine schlechte Benetzbarkeit gegeben ist, die zu einer Flotation führt. Zerkleinerungsverfahren führen häufig zu einer breiten Partikelgrößenverteilung, so dass die gewünschte Kristallgröße anschließend durch Fraktionierung gewonnen muss werden, was kein wirtschaftliches Verfahren darstellt. Dies ist beispielsweise bei einer Mikronisation mittels einer Luftstrahlmühle der Fall. Dieser Nachteil wird auch in Lehrbüchern der Pharmazeutischen Technologie beschrieben (R.H. Müller in R.H. Müller, G.E. Hildebrand, Moderne Arzneiformen, WVG 1997, S. 274). In einem weiteren Übersichtsartikel, der die Mikronisation durch Mahlprozesse beschreibt, bezeichnet Parrot die Zerkleinerung mittels Gasstrahlmühlen als "ineffektiv" (Parrot, E.L., 1990. Comminution. In: Swarbrick, J., Boylan, J.C. (Hrsg.), Encyclopaedia of Pharmaceutical Technology, Bd. 3, Marcel Dekker Inc., New York, S. 101 - 121).

Aber auch für wasserlösliche Arzneistoffe besteht ein Bedarf an Verfahren zur Herstellung von Mikro- und Nanoteilchen durch aufbauende Mikronisation. Wasserlöslich soll in diesem Zusammenhang bedeuten, dass die Wasserlöslichkeit größer 1 g/100 ml ist.

Beispielsweise sollten Arzneistoffe für die Verwendung in einem Pulverinhalator eine geringe Agglomerationsneigung, gute Fließeigenschaften und eine hohe Chargenkonformität zeigen [York, P., Powdered raw materials: Characterizing batch uniformity. Proc. Resp. Drug Del. IV (1994) 83-91]. Diese Anforderungen stehen häufig im Widerspruch zu den Eigenschaften eines durch Mahlung zerkleinerten Stoffes. Bei Mahlung größerer Teilchen besteht nur eine geringe Möglichkeit, die Partikelgröße und -form sowie die

Oberflächeneigenschaften und die elektrostatische Aufladung zu beeinflussen [Malcolmson, R. und Embleton, J.K., Dry powder formulations for pulmonary delivery. PSTT 1 (1998) 394-399]. Daher bieten sich alternative Mikronisationsverfahren an, die
5 keine Mahlung erforderlich machen, sondern den Wirkstoff direkt bei seiner Herstellung mit den erforderlichen Eigenschaften aus-
statten. Kleine sphärische Teilchen lassen sich durch Sprühtrock-
nung einer Lösung bilden. Sprühgetrocknete Wirkstoffe sind jedoch
10 meist amorph. Jedoch ergibt auch sprühgetrocknete, amorphe Di-
natriumcromoglycinsäure (DNCG) aufgrund einer unvollständigen
Dispergierbarkeit nur eine Feinpartikelfraktion zwischen 15 %
(Rotahaler®) und 36 % (Dinkihaler® mit 90 l/min) je nach verwen-
deter Teilchengröße, Luftstrom und Inhalator [Chew, N.Y.K.,
15 Bagster, D.F. und Chan, H.K., Effect of particle size, air flow
and inhaler device on the aerolization of disodium cromoglycate
powders. Int. J. Pharm. 206 (2000) 75-83]. Für schlecht wasser-
lösliche Wirkstoffe wird diese Technik nur selten angewendet, da
die hier notwendigen organischen Lösungsmittel umwelttoxikologi-
sche Probleme hervorrufen und einen hohen apparativen Aufwand
20 erforderlich machen. Im Bereich der Farbstoffchemie spielt die
Kristallgröße ebenfalls eine wichtige Rolle. So sind beispiels-
weise Dispersionen mit grobkristallinem Beta-Carotin nicht
gefärbt. Zur Erzielung einer Färbung sind kolloidale Systeme
erforderlich.

25 Die Mikronisierung durch Zerkleinerung von schwerlöslichen Arz-
neistoffen stellt eine vielfach angewandte Methode zur Erhöhung
der Lösungsgeschwindigkeit dar. Der in der Pharmazie weit ver-
breitete Weg zur herstellung kleiner Teilchen ist die Zerkleine-
30 rung mittels diverser Mühlen. Allerdings führt ein solches Ver-
fahren unter anderem aufgrund der Ausbildung energiereicher lipo-
philer Bruchkanten nicht zu den gewünschten optimalen Produkten.
Häufig tritt als Problem eine Flotation auf, die eine erheblich
Wirkstoffauflösung behindert.

35 An pharmazeutische Zubereitungen, wie beispielsweise Tabletten,
Dragees oder auch Zubereitungen in Kapseln, flüssige Arzneiformen

- 4 -

(Suspensionen und Emulsionen) oder auch Arzneiformen zur pulmonalen Anwendung, werden von Seiten der Hersteller, der Patienten, aber auch der Kostenträger im Gesundheitswesen zahlreiche Anforderungen gestellt:

5

► Um die Einnahme durch den Patienten zu erleichtern und damit die Akzeptanz durch den Patienten (= Patienten-Compliance) zu erhöhen, sollten Tabletten möglichst klein sein. Dies bedeutet, dass eine optimale Tablettenrezeptur einen möglichst hohen Wirkstoffanteil aufweisen sollte.

10

► Auf der anderen Seite ist durch die Erhöhung des Wirkstoffanteiles in einer pharmazeutischen Zubereitung eine ökonomischere Herstellung durch Einsparungen an Hilfsstoffen möglich.

15

► Um den enthaltenen Wirkstoff dem Körper effizient zuführen zu können, sollte die Zubereitung so konzipiert sein, dass sie eine möglichst hohe Bioverfügbarkeit aufweist. Das bedeutet, eine Tablette sollte im Magen-Darm-Trakt schnell zerfallen und den Wirkstoff schnell freisetzen. An den Wirkstoff ist in diesem Zusammenhang die Anforderung zu stellen, dass er nach erfolgter Freisetzung eine hohe Auflösungsgeschwindigkeit aufweist. Dies ist besonders für solche Arzneistoffe von Bedeutung, bei denen die Lösungsgeschwindigkeit den die Absorption bestimmenden Schritt darstellt. Bei Arzneiformen zur pulmonalen Anwendung ist der Verlust durch Deposition der Partikel außerhalb der Lunge, der darüber hinaus zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen führen kann, zu vermeiden. Der Hauptanteil des applizierten Wirkstoffes soll daher seinen Wirkort bzw. Resorptionsort in der Lunge erreichen.

20

25

30

Bei den aus der Literatur bekannten Verfahren zur Herstellung von Mikro- und Nanoteilchen handelt es sich meistens um Verfahren, die eine Mikronisation durch eine Zerkleinerung größerer Partikel erreichen.

35

- 5 -

Die US-A-5 145 684 beschreibt eine Nassmahlung in Gegenwart eines Oberflächenmodifizierers.

Die US-A-5 021 242 berichtet eine Partikelzerkleinerung durch
5 einen Mahlvorgang ohne Hilfsstoffe. Es wird darin eine Steigerung der Bioverfügbarkeit durch die Mikronisation beschrieben.

In der US-A-5 202 129 ist eine Mikronisation in Gegenwart von Zucker oder Zuckeralkoholen mittels Mühlen ("impaction mill" und
10 "high speed stirring mill") beschrieben.

In der US-A-5 622 938 ist eine "unerwartete Bioverfügbarkeit" als Ergebnis eines Mikronisationsverfahrens beschrieben. Hier wird eine Nassmahlung in Gegenwart eines Mahlmediums berichtet, das
15 als Zusatz oberflächenaktive Hilfsstoffe (Tenside auf Zuckerbasis) enthält.

In der US-A-5 747 001 sind Beclometazon-Nanopartikel beschrieben, die durch einen Mahlprozeß in Gegenwart von oberflächenmodifizierenden Stoffen hergestellt worden sind.
20

Die US-A-5 091 187 und die US-A-5 091 188 geben einen Überblick über diverse Methoden zur Herstellung von Nanokristallen zur intravenösen Applikation, wobei die Teilchen mit Phospholipiden
25 umhüllt werden. Es wird ausschließlich von einer Stabilisierung von Nanokristallen durch Phospholipide berichtet. Es werden darin abbauende Verfahren (Ultraschall, Luftstrahlmühle, Hochdruckhomogenisation) zur Reduktion der Partikelgröße aber auch aufbauende Verfahren beschrieben. Im Falle der aufbauenden Verfahren werden
30 Arzneistoff und Phospholipid gemeinsam in einem organischen Lösungsmittel gelöst und anschließend gemeinsam durch Sprühtrocknen gefällt. Hierfür ist eine "in-flight crystallization" angegeben: Eine Lösung von Arzneistoff und Lipid wird sprühgetrocknet. Die Ausfällung erfolgt während der Sprühtrocknung der
35 Lösung. Die Partikelgröße wird somit durch den Sprühtrocknungsprozess determiniert, da es vorher keine festen Teilchen gibt. Ein anderes beschriebenes Verfahren ist die "solvent dilution".

- 6 -

Hierbei wird eine organische Lösung des Lipids und des Arzneistoffes in Wasser gegeben, wodurch der Arzneistoff und das Lipid ausfallen. Die gefällten Kristalle werden durch Filtration oder Sedimentation gewonnen. Es handelt sich bei den beiden genannten aufbauenden Verfahren um eine wasserunlösliche Umhüllung der Kristalle durch ein Lipid. Bei diesem Verfahren ist der lipophile Wirkstoff zusammen mit einem lipophilen Hilfsstoff im organischen Lösungsmittel gelöst. Beide, d.h. der Wirkstoff und der Hilfsstoff, werden durch Zugabe von Wasser ausgefällt.

10:

Eine Mikronisation in Gegenwart von Phospholipiden beschreiben auch Pace et al. (Pharmaceutical Technology, 1999 (3), Seite 116-134). Es wird eine Zerkleinerung mittels Scherkräften oder impaction mittels Homogenisationstechniken bzw. Mahltechniken beschrieben.

15

Die US-A-5 811 609 und die die WO 91/06292 berichten eine Nassmahlung in Gegenwart von Hydrokolloiden.

20

Gemäß der DE-A-44 40 337 werden NanoCrystals[®] durch eine Hochdruckhomogenisation oder mittels eines Mahlprozesses (Perlenmühle) hergestellt. R.H. Müller beschreibt in einem Übersichtsartikel (R.H. Müller, G.E. Hildebrand, Moderne Arzneiformen, WVG 1997, S. 273 ff.) die Trockenmahlung in einer Gasstrahlmühle, die Nassmahlung in einer Perlenmühle sowie die Hochdruckhomogenisation als Möglichkeiten zur Herstellung von Nanosuspensionen.

25

Ein weiteres häufig angewandtes Verfahren zur Zerkleinerung mittels eines Mahlprozesses ist die Hochdruckhomogenisation. Aufgrund der hohen Energiedichte, die der in einem Atomkraftwerk entspricht (Müller, R.H., Böhm, H.L., Grau, M.J., 1999. Nanosuspensionen - Formulierungen für schwerlösliche Arzneistoffe mit geringer Bioverfügbarkeit; 1. Herstellung und Eigenschaften. Pharm. Ind. 61, 74 - 78), resultieren hier amorphe Nanosuspensionen.

30

35

- 7 -

Generell ist bei allen zerkleinernden Verfahren die Gefahr des Abriebes beispielsweise der Mahlkugeln (insbesondere bei einer parenteralen Applikation von Bedeutung) sowie die mechanische und (insbesondere bei trockenen Zerkleinerungsprozessen) thermische Belastung des zu mahlenden Gutes problematisch. Luftstrahlmühlen führen darüber hinaus zu einer breiten Partikelgrößenverteilung, die einen Abtrennschritt erforderlich macht und somit auch die Wirtschaftlichkeit in Frage stellt.

10 In der Literatur sind wie bereits erwähnt auch aufbauende Verfahren beschrieben. Bei den bekannten Verfahren wird jedoch häufig ein sehr hoher (>50%) Hilfsstoffanteil benötigt, so dass man eher von einer Einbettung sprechen muß, was auch durch Angaben über amorphe Strukturen unterstrichen wird.

15 Ruch und Matijevic (J. Coll. Interf. Sci 229, 207 - 211, 2000) stellen fest, dass es zwar zahlreiche Dispersionen anorganischer Stoffe gibt, stabile Dispersionen aus organischen Stoffen jedoch nicht erfolgreich beschrieben wurden. Ausnahmen hiervon sind
20 lediglich Polymer-Latices sowie die bereits oben erwähnten Carotenoid-Dispersionen. Andere gleichförmige Teilchen organischer Stoffe sind nicht bekannt.

In dem Verfahren der US-A-4 540 602 wird eine feine Emulsion des
25 lipophilen, in einem mit Wasser nicht mischbaren organischen Lösungsmittel gelösten Arzneistoffes in Gegenwart von Stabilisatoren in Wasser hergestellt. Dieses Verfahren ähnelt einer klassischen Mikroverkapselung.

30 Die US-A-4 826 689 beschreibt die Fällung amorpher organischer Stoffe mit dem Ziel einer Verwendung dieser ausgefällten Stoffe für eine i.v. Applikation.

Die US-A-5 726 642, die US-A-5 665 331 und die US-A-5 662 883
35 (alle Bagchi et al.) beschreiben eine Mikropräzipitation unter Verwendung oberflächenaktiver Materialien. Voraussetzung ist jedoch in jedem Fall die Lösung des Arzneistoffes in einer Lauge

und die Zugabe einer anionischen oberflächenaktiven Substanz, die eine Molekülstruktur aufweist, die zu mind. 75% mit dem Arzneistoff übereinstimmt. Die Ausfällung wird durch eine pH-Wert-Verschiebung in den saueren Bereich bewirkt.

5

In der US-A-5 700 471 ist die Herstellung einer Zubereitung mit amorphem Farbstoff oder amorphem Arzneistoff beschrieben. Der Stoff wird geschmolzen und die erhaltene Schmelze wird anschließend in Wasser emulgiert und sprühgetrocknet.

10

In der US-A-5 133 908 ist eine Fällung beschrieben, die zu einer Matrixbildung führt. Durch die Fällung eines Proteines wird eine kolloidale Zubereitung gebildet, wobei die Fällungsflüssigkeit eine Temperatur aufweist, die höher ist als die Koagulations-
15 temperatur des Proteins. Es kommt zur Bildung von sphärischen Teilchen vom Matrixtyp.

20

Auch in der US-A-5 118 528 wird die Bildung von Matrixpartikeln durch Fällung beschrieben. Der Arzneistoff und ein filmbildendes
Material werden gemeinsam gefällt, wobei sich wiederum sphärische Teilchen vom Matrixtyp ergeben.

25

In der US-A-4 107 288 sind Zubereitungen zur Verwendung bei i.v. Applikationen beschrieben. Hier ist der biologisch aktive Stoff
in eine Matrix (crosslinked matrix of macromolecules) eingelagert. Die Quervernetzung der Matrix wird beispielsweise durch
Glutaraldehyd bewirkt.

30

In der US-A-5 932 245 ist die Herstellung von Nanopartikeln aus schwer wasserlöslichen Arzneistoffen beschrieben. Voraussetzung
hierbei ist jedoch eine Oberflächenladung des Arzneistoffes. Als Hilfsstoff wird Gelatine verwendet und der pH-Wert ist so
eingestellt, dass der Arzneistoff negativ und die Gelatine positiv geladen ist.

35

In der EP-A-0 410 236 und der US-A-5 364 563 werden eine Sprüh-
trocknung zur Herstellung von mikronisiertem Carotin beschrieben.

- 9 -

Eine Emulsion von Carotin wird dabei mittels Sprühtrocknung getrocknet.

Andere Quellen (US-A-4 522 743, US-A-5 968 251 (=DE 196 37 517 A1), D. Horn: Preparation and characterization of microdisperse bioavailable carotenoid hydrosols, Die Angewandte Makromolekulare Chemie 166/167, 1989, Seite 139-153; Informationsbroschüre "Kolloide", herausgegeben von BASF AG, S. 50f, Horn und Rieger in Angewandte Chemie, 2001, 113, 4460 - 4492) beschreiben ein Verfahren zur Herstellung von feinverteilten, pulverförmigen Carotinpräparaten. Es wird hauptsächlich von Gelatine als Stabilisator berichtet, wobei das Verhältnis Carotin zu Gelatine mit 1:2,5 als äußerst unbefriedigend bewertet werden muß. Werden die weiteren erforderlichen Hilfsstoffe berücksichtigt, wird eine Zubereitung beschrieben, die lediglich 12,5 Gew.% Carotin enthält. Es liegt also wiederum eher eine Einbettung vor. Das Carotin liegt amorph vor. Der hohe Hilfsstoffanteil wirkt kristallisationsverhindernd. Ein weiteres Patent (US-A-4 726 955) beschreibt den Einsatz von Milch als Fällungsmittel, wobei deren Koagulation in Gegenwart von Alkoholen genutzt wird.

Die Herstellung von Budesonid-Partikeln im Mikrometerbereich beschreiben Ruch und Matijevic (J. Coll. Interf. Sci 229, 207-211, 2000), wobei zum Teil mit Hilfe von Ultraschall gearbeitet wird. Verglichen mit dem erfindungsgemäßen Verfahren sind die erhaltenen Budesonid-Partikel gegen ein Teilchengrößenwachstum nicht ausreichend stabilisiert. Es zeigt sich eine starke Abhängigkeit der Partikelgröße von der Geschwindigkeit des Trocknungsvorganges. Die gefällten Dispersionen zeigen ein Teilchengrößenwachstum und auch das Trockenprodukt lässt sich nicht redispersieren, ohne dass sich Form und Größe verändern. Es wird eine breite Partikelgrößenverteilung sowie eine Agglomeration der Partikeln beschrieben.

Gaßmann, List und Sucker (Eur. J. Pharm. Biopharm. 40 (2), 1994, S.64-72) sowie List und Sucker (US-A-5 389 382) beschreiben eine Hydrosolherstellung durch Fällung in Gegenwart von Polyvinylpyr-

- 10 -

rolidon (PVP) und Poloxameren mit anschließender Gefrier- bzw. Sprühtrocknung. Es wird wiederum ein amorphes Produkt erhalten.

Die US-A-4 826 689 beschreibt die Herstellung amorpher Partikel schwerlöslicher Arzneistoffe durch Fällungsprozesse. Generell stellt sich bei amorphen Produkten die Problematik der Stabilität. Über den Verwendungszeitraum, bei verschiedenen Temperaturen oder auch bei Weiterverarbeitung darf keine Kristallisation eintreten. Außerdem sind zur Stabilisierung hohe Hilfsstoffanteile notwendig.

Esumi et al. (Colloids and Surfaces B: Biointerfaces 11, 1998, Seite 223-229) beschreiben eine feine, wässrige Suspension. Der Arzneistoff CT 112 bildet nur schwer zu stabilisierende Suspensionen. Die beschriebene Methode beschreibt einen Weg der Stabilisierung, wobei die Suspension durch Zugabe von Säure zu einer alkalischen Lösung gebildet wird, die neben dem Arzneistoff auch PVP und Cellulose enthält. Die Polymere wirken als Dispergierungsmittel und verhindern ferner eine Kristallisation. Es liegt demnach eine Suspension mit amorpher fester Phase vor.

Ein weiterer Weg der aufbauenden Herstellung mikronisierter Stoffe ist die Fällung aus überkritischen Gasen (Kerc, J., Srcic, S., Knez, Z., Sencar-Bozic, P., 1999. Micronization of drugs using supercritical carbon dioxide. Int. J. Pharm. 182, 33-39; Steckel, H., Thies, J., Müller, B. W., 1997. Micronizing of steroids for pulmonary delivery by supercritical carbon dioxide. Int. J. Pharm. 152, 99-110). Nachteilig bei dieser Technik ist der hohe apparative Aufwand aufgrund des hohen Druckes, der zum Erreichen des überkritischen Gases erforderlich ist.

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren bereitzustellen, mit dem schnell, kostengünstig und mit geringem technischem Aufwand die Herstellung von Teilchen mit einer Größe im Mikro- und Nanometerbereich möglich ist. Gleichzeitig sollen dabei die mit den üblichen abbauenden (zerkleinernenden) Verfahren verbundenen Nachteile vermieden werden. Ferner

- 11 -

soll eine Möglichkeit geboten werden, schnelllösliche Arzneistoffzubereitungen herzustellen, die den Arzneistoff in feinteiliger Größe enthalten. Ebenso soll die Anwendung auf anderen Gebieten möglich sein, bei denen wünschenswerterweise feinteilige schwerlösliche Feststoffe eingesetzt werden. Das resultierende Pulver soll gute Eigenschaften aufweisen, beispielsweise fließfähig sein und keine starke Kohäsion zeigen, was beispielsweise bei pulmonaler Anwendung vor allem in Pulverinhalatoren von Bedeutung ist.

10

Diese Aufgabe wird gemäß Anspruch 1 durch ein Verfahren zur Herstellung von Mikro- und/oder Nanoteilchen einer Substanz gelöst, das dadurch gekennzeichnet ist, dass die Substanz in einem Lösungsmittelsystem dafür gelöst wird und anschließend ein Nicht-Lösungsmittel für diese Substanz, das mit dem Lösungsmittelsystem für diese Substanz prinzipiell mischbar ist, zugesetzt wird, wobei ein oder mehrere Kristallwachstumsinhibitor(en) zugegen ist (sind) und eine schnelle Vereinigung von Lösungsmittel und Nicht-Lösungsmittel durchgeführt wird, wodurch die Substanz unter Bildung einer Dispersion von Teilchen ausgefällt wird, die eine Größe im Bereich Mikro- oder Nanometerbereich aufweisen.

15

20

Bevorzugte Ausführungsformen sind Gegenstand der Unteransprüche.

25

Die Substanz kann in dem Lösungsmittel eine temporäre Mischungslücke bilden, so dass die primäre Kristallisation in einem Zweiphasensystem abläuft. Gleichfalls ist die Herstellung durch Zugabe der Substanzlösung in das Nichtlösemittel oder durch eine gegenseitige Vermischung beispielsweise in einem Mischer möglich.

30

Die Ausfällung, vorzugsweise unter Kristallisation, erfolgt dabei aufgrund einer schnell eintretenden Übersättigung.

35

Dies kann durch ein "Solvent-Change"-Verfahren, ein "Temperature-Change"-Verfahren oder eine "Solvent Evaporation" oder eine Druckänderung erreicht werden. Auch ist eine Kombination mehrerer dieser Verfahren möglich.

- 12 -

Die Ausfällung erfolgt vorzugsweise in Gegenwart eines oder mehrerer Additive, die das Kristallgrößenwachstum der entstehenden Teilchen reduzieren, d.h. Kristallwachstumsinhibitoren.

5 Das Lösungsmittelsystem kann ein oder mehrere Lösungsmittel für die Substanz umfassen. Geeignete Lösungsmittel können aus der Gruppe der aliphatischen oder aromatischen Alkohole, Ketone, Nitrile und Ether ausgewählt sein, insbesondere können sie eines von Isopropanol, Ethanol, Methanol, Aceton und Acetonitril,
10 Tetrahydrofuran (THF), Propylenglykol, Glycerol und Dimethylformamid (DMF) umfassen. Auch ist bei einer pH-abhängigen Löslichkeit der Substanz eine Lösung in sauer bzw. alkalisch eingestelltem Wasser möglich.

15 Anwendbar ist das Verfahren auf alle Stoffe mit geringer Löslichkeit im dem verwendeten Nicht-Lösungsmittel (Fällungsmedium). Im Falle von Wasser als Fällungsmittel ist es daher auf alle schlecht wasserlöslichen Stoffe (schwer löslich, sehr schwer löslich, praktisch unlöslich; entsprechend einer Wasserlöslichkeit kleiner 1 g/100 ml, vorzugsweise kleiner < 0,1 g/100 ml)
20 anwendbar, wie beispielsweise auf schwerlösliche Arzneistoffe und Vitamine. Diese Schwerlöslichkeit kann auch durch den Octanol/-Wasser-Verteilungskoeffizienten charakterisiert werden, der vorzugsweise > 1,5 liegen sollte.

25 Geeignete Nicht-Lösungsmittel sind, natürlich in Abhängigkeit von der jeweiligen Substanz, beispielsweise eines oder mehrere ausgewählt aus Wasser, Ketonen, kurzkettigen Alkoholen, DMF, THF, Nitrilen, Glycerol und Propylenglykol.

30 Als Nicht-Lösungsmittel für wasserlösliche Stoffe kommen grundsätzlich alle organischen Lösungsmittel in Betracht, in denen der Stoff eine Löslichkeit kleiner 0,1 g/100 ml aufweist. Geeignete Nicht-Lösungsmittel können beispielsweise lineare oder verzweigte
35 C₁ -C₁₀-Alkohole wie Isopropanol, Methanol oder Ethanol, oder C₃-C₁₀-Ketone wie Aceton, oder Aldehyde wie beispielsweise Acetalde-

- 13 -

hyd, oder Nitrile wie beispielsweise Acetonitril oder Amide wie beispielsweise Dimethylformamid sein.

Das erfindungsgemäße Verfahren ermöglicht die Herstellung mikronisierter oder kolloidaler Pulver mit einem Hilfsstoffanteil von deutlich unter 50 Gew.%. Falls gewünscht, können jedoch auch höhere Anteile an Hilfsstoff verwendet werden. Dies ist jedoch für die Stabilität der Teilchen des Endproduktes nicht erforderlich, die

10

- ▶ sich durch eine mittlere Teilchengröße von 100 μm bis 10 nm, vorzugsweise 50 μm bis 20 nm, insbesondere 30 μm bis 30 nm und besonders bevorzugt 15 μm bis 100 nm auszeichnen,
- ▶ eine enge Partikelgrößenverteilung aufweisen (dies unterscheidet sie von beispielsweise durch eine Luftstrahlmühle zerkleinerten Partikeln, die meist eine so breite Partikelgrößenverteilung besitzen, dass eine Fraktionierung des Produktes erforderlich ist),
- ▶ kristallin oder amorph, vorzugsweise aber kristallin sind,
- 20 ▶ als Feststoff in festen Darreichungsformen wie Kapseln, Tabletten oder Dragees eingesetzt werden können,
- ▶ die eine beschleunigte Auflösungscharakteristik sowie eine verbesserte Benetzbarkeit aufweisen, wobei der Grund eine vergrößerte benetzbare Oberfläche ist,
- 25 ▶ parenteral einsetzbar sind,
- ▶ in halbfeste Systeme eingearbeitet werden können (z. B. zu therapeutischen, kosmetischen, stabilisierenden oder färbetechnischen Zwecken),
- ▶ inhalativ verabreicht werden können (Pulverinhalation oder
- 30 Suspensionsaerosol aus einem Druckbehältnis),
- ▶ nach Redispergierung in flüssigen Zubereitungen verwendet werden können, ohne dass ein Partikelgrößenwachstum stattfindet.

35 Eine Flotation, wie sie häufig bei einem mechanisch zerkleinerten Arzneistoff auftritt, ist nicht zu beobachten.

- 14 -

Neben der Erhöhung der Lösungsgeschwindigkeit ist bei einer deutlichen Reduktion der Teilchengröße (besonders bei einer Teilchengröße von $< 1 \mu\text{m}$) die Sättigungslöslichkeit erhöht.

- 5 Durch den höheren Lösedruck wird der Arzneistoff beschleunigt freigesetzt. Da er sich anschließend in einem größeren Kompartiment verteilen kann, bzw. abtransportiert wird, kann es nicht zu einer Rekristallisation kommen.
- 10 Bei Einsatz in Suspensionen erfolgt aufgrund der kleinen Partikelgröße keine bzw. eine nur äußerst langsame Sedimentation. Ein gebildetes Sediment lässt sich sehr leicht aufschütteln, da aufgrund der geringen Teilchengröße sowie der engen Partikelgrößenverteilung kein Cacking stattfindet.

15

- Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung der so hergestellten Produkte zur Herstellung pharmazeutischer Darreichungsformen. Ebenso ist erfindungsgemäß eine Anwendung in der Lebensmitteltechnologie, der Kosmetik, des Pflanzenschutzes oder
- 20 auf dem Gebiet der Färbetechniken umfaßt. Der Einsatz in flüssigen Zubereitungen kann dabei beispielsweise Färbezwecken oder auch therapeutischen Zwecken dienen. Auch ist die Verwendung einer Dispersion von kolloidalen Farbstoffpigmenten (vorzugsweise 10 nm - 500 nm) beispielsweise in einer Tinte, beispielsweise zur
- 25 Anwendung in Tintenstrahldruckern möglich.

Erreicht werden diese Eigenschaften beispielsweise durch die im folgenden beschriebenen Verfahrensschritte:

- 30 Das angewandte Verfahren geht von einer Lösung der in dem Nichtlösungsmittel bzw. Fällungsmittel wenig- oder schwerlöslichen Substanz in einem mit diesem Fällungsmittel mischbaren Lösungsmittelsystem aus. Bei in Wasser schwerlöslichen Substanzen (auf die in dieser Beschreibung im Wesentlichen Bezug genommen wird,
- 35 ohne jedoch hierauf einzuschränken) kommen als Lösungsmittel beispielsweise Alkohole wie Ethanol, Methanol, Isopropanol, Glycerol und Propylenglykol, Ketone wie Aceton, Ether wie THF,

- 15 -

DMF und Nitrile wie Acetonitril in Frage. Auch ist der Einsatz von hydrophoben Lösungsmitteln sowohl als Lösungs- als auch als Fällungsmittel möglich, wie beispielsweise Dichlormethan, Ether, oder Hydrofluoralkane. Aus dieser Lösung wird durch Zugabe des Fällungsmittels wie beispielsweise Wasser eine Dispersion hergestellt.

Auch eine umgekehrte Prozessführung, d.h. die Zugabe der Substanzlösung in das Fällungsmittel, ist möglich. Auch wenn bei dem hier beschriebenen erfindungsgemäßen Verfahren in Wasser schwerlösliche Stoffe im Vordergrund stehen, ist ein umgekehrter Prozess, also die Fällung von wasserlöslichen Substanzen mit organischen Fällungsmitteln ebenso möglich.

Um bei Kristallen das Kristallwachstum weiter zu reduzieren, werden gegebenenfalls Kristallwachstumsinhibitoren bzw. Stabilisatoren zugesetzt.

Die Dispersion kann anschließend durch eine Trocknung (beispielsweise Sprühtrocknung, Solvent Evaporation oder Gefriertrocknung), einen Filtrationsschritt oder eine Kombination mehrerer dieser Verfahren in ein Pulver überführt werden.

Das erfindungsgemäße Verfahren läßt sich sowohl diskontinuierlich (d. h. zunächst wird chargenweise eine Dispersion hergestellt, die anschließend in ein Trockenpulver überführt wird) oder auch kontinuierlich durchführen (d. h. gleichzeitiges Zuführen von Lösung und Fällungsmittel in einem geeigneten Verhältnis und deren Mischung beispielsweise in einem statischen Mischer. Hier kommt es im Mischer, also z. B. unmittelbar vor der Sprühdüse des Sprühturmes, zur Ausfällung und damit zur sofortigen Trocknung der hier gebildeten Dispersion). Eine Veränderung der Teilchengröße findet während des Sprühprozesses auch hier nicht statt.

Als Hilfsstoffe zur Kristallwachstumsinhibierung/Stabilisierung der Dispersion, die im Fall von Wasser als Fällungsmittel vorzugsweise wasserlöslich sind, eignen sich beispielsweise:

- 16 -

- ▶ Polyvinylalkohol, PVA
- ▶ Celluloseether wie beispielsweise Hydroxypropylcellulose (HPC), Hydroxyethylcellulose (HEC), Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), Methylcellulose (MC), Methylhydroxyethylcellulose (MHEC)
- ▶ Caseinate (wie z. B. Calciumcaseinat) oder Casein
- ▶ Natriumalginat
- ▶ Polyvinylalkohol-Polyethylenglycol-Propf-Copolymer (z.B. Kollicoat[®] IR)
- ▶ Polyvinylpyrrolidon, Povidon, PVP
- ▶ Hydroxyethylstärke, HES (wie z. B. HES 130, 400)
- ▶ Polyacrylate/Polymethacrylate (wie z. B. Eudragit[®] L)
- ▶ Chitosan (ggf. unter Einstellung eines pH-Wertes, der zu einer Ladung des Chitosans führt)
- ▶ Agar
- ▶ Pektin
- ▶ Zucker wie z. B. Trehalose
- ▶ Dextrane (wie z. B. Dextran 20, 60, 200)
- ▶ Gelatine A, Gelatine B (ggf. unter Einstellung eines pH-Wertes, der zu einer Ladung der Gelatine führt)
- ▶ Gummi arabicum
- ▶ Tenside wie beispielsweise
 - Polyoxypropylen-Polyoxyethylen-Blockpolymere (Poloxamere) (ist zu bevorzugen, da keine Mizellbildung),
 - partielle Fettsäureester des Polyoxyethylensorbitans, wie beispielsweise Polyethylenglykol(20)sorbitanmonolaurat, -monopalmitat, -monostearat, -monooleat; Polyethylenglykol(20)sorbitantristearat und -trioleat; Polyoxyethylen(5)sorbitanmonooleat; Polyoxyethylen(4)sorbitanmonolaurat (auch bezeichnet als Polysorbate)
 - Polyoxyethylenfettalkoholether, wie beispielsweise Polyoxyethylen(4)laurylether, Polyoxyethylen(23)laurylether, Polyoxyethylen(10)cetylether, Polyoxyethylen(20)cetylether, Polyoxyethylen(10)stearylether, Polyoxyethylen(20)stearylether, Polyoxyethylen(10)-

- 17 -

oleylether, Polyoxyethylen(20)oleylether (auch bezeichnet als Macrogolfettsäureether)

- Polyoxyethylenfettsäureester, wie beispielsweise Polyoxyethylenstearat,

5 - Ethoxylierte Triglyceride, wie Polyoxyethylen-Glycerolfettsäureester, wie beispielsweise Polyoxyethylen-glycerolmonoisostearat,

10 - Zuckerester (wie z. B. Saccharosemonolaurat, Saccharosemonopalmitat, Saccharosemonostearat, Saccharosemonomyristat, Saccharosemonooleat),

- Zuckerether

- Alkaliseifen (Fettsäuresalze), wie beispielsweise Natriumlaurat, -palmitat, -stearat, -oleat,

15 - ionische und zwitterionische Tenside, z. B. Betaine, wie beispielsweise Cocobetain

- Phospholipide.

Auch die Verwendung von weiteren Hilfsstoffen wie beispielsweise Weichmachern ist möglich. Es können auch Stabilisatoren in Bezug
20 auf andere Funktionen hinzugefügt werden, z. B. bei Verwendung oxidationsempfindlicher Stoffe.

Die Additive werden vorzugsweise im Fällungsmittel gelöst, können aber auch im Lösungs- bzw. im Nicht-Lösungsmittel gelöst bzw.
25 suspendiert werden.

Die Konzentration an Kristallwachstumsinhibitor liegt bezogen auf die auszufällende Substanz üblicherweise im Bereich von 0,01 bis 50 Gew.%, vorzugsweise 0,1 bis 30 Gew.% und bevorzugt 0,5 bis 20
30 Gew.%.

Die Erfindung liefert in einer bevorzugten Ausführungsform ein Verfahren zur Bildung von Kristallen mit deutlich reduzierter Kristallgröße. Die Kristalle können als mikronisiert bis
35 kolloidal bezeichnet werden. Das Verfahren verzichtet auf eine mechanische Zerkleinerung größerer Kristalle, sondern begrenzt das Kristallgrößenwachstum durch geeignete Maßnahmen. Es handelt

- 18 -

sich somit um ein aufbauendes Verfahren. Die resultierenden Kristalle zeigen beispielsweise eine Kristallgröße von 100 μm bis 10 nm, vorzugsweise 50 μm bis 20 nm, insbesondere 30 μm bis 30 nm und besonders bevorzugt 15 μm bis 100 nm.

5

Die somit hergestellten Kristalle zeigen eine beschleunigte Auflösung, so dass bei Anwendung auf dem Arzneistoffsektor bei Arzneistoffen, bei denen die Lösungsgeschwindigkeit den die Bioverfügbarkeit limitierenden Schritt darstellt, eine beschleunigte Anflutung im Blutplasma sowie eine Erhöhung der Bioverfügbarkeit resultieren.

Die somit hergestellten Kristalle zeigen außerdem eine - verglichen mit abbauenden Zerkleinerungsverfahren - geringe Kohäsivität. Ferner sind sie nicht elektrostatisch aufgeladen. Dies ermöglicht ihre Anwendung in Gebieten, wo ein leicht zu dispergierendes Pulver erforderlich ist wie beispielsweise in Arzneiformen zur pulmonalen Anwendung.

Bei einer Partikelgröße von < 400 nm, vorzugsweise von < 200 nm, ist eine Sterilfiltration möglich. Dies ermöglicht die Herstellung von parenteral oder ophthalmologisch zu applizierenden Zubereitungen thermolabiler Wirkstoffe, da eine Hitzesterilisation durch eine Sterilfiltration ersetzt werden kann.

25

Als wenig oder schwerlösliche Arzneistoffe kommen beispielsweise Itraconazol, Ketoconazol, Ibuprofen, Beclometasondipropionat sowie weitere Arzneistoffe, die den oben angegebenen Kriterien in der Schwerlöslichkeit entsprechen in Frage. Es können auch Gemische solcher Arzneistoffe eingesetzt werden.

30

Weitere geeignete wenig- oder schwerlösliche Stoffe sind beispielsweise Carotinoide wie Beta-Carotin, Lycopin, Lutein, Canthaxanthin, Astaxanthin oder Zeaxanthin.

35

- 19 -

Auch eignen sich die hergestellten Teilchen, insbesondere Kristalle, zum Einsatz in kolloidalen Lösungen (z.B. wässrigen Farbstofflösungen schwerlöslicher Farbstoffe).

5 Ein exemplarisches Schema der Herstellungsschritte des erfindungsgemäßen Verfahrens ist nachstehend verdeutlicht:

- 10 ▶ Lösen in der Mutterlauge
- ▶ Ausfällung im Nicht-Lösungsmittel ggf. in Gegenwart von Stabilisatoren
- ▶ gegebenenfalls Trocknung (Sprühtrocknung, Gefriertrocknung, Solvent evaporation)
- ▶ gegebenenfalls Gewinnung des Produktes durch Filtrationstechniken bzw. Umkehrosmose und
- 15 ▶ gegebenenfalls Redispergierung.

Die Partikelgröße wird unmittelbar bei der Ausfällung der Teilchen und somit bei der Herstellung der Dispersion festgelegt. Die Sprühtrocknung beeinflusst die Größe der einzelnen Teilchen

20 nicht. Es kommt lediglich zu einer Trocknung der vorgelegten Dispersion. Da die Partikelgröße sowie die Partikelgrößenverteilung nicht durch den Sprühtrocknungsprozess bestimmt wird, kann der Sprühtrocknungsprozess im Gleichstromverfahren durchgeführt werden. Besonders für thermolabile Stoffe ist dies zu

25 bevorzugen. Natürlich sind auch nach dem Gegenstromverfahren arbeitende Sprühtürme verwendbar. Es können zusätzliche Verarbeitungshilfsstoffe zugesetzt werden, wie beispielsweise Lactose oder Mannitol. In der Regel ist jedoch eine Sprühtrocknung der Dispersion ohne weitere Hilfsstoffzusätze möglich.

30

Ein weiteres geeignetes Verfahren zur Trocknung ist die Gefriertrocknung oder die Solvent Evaporation-Methode oder eine Kombination mehrerer Verfahren. Es können aber auch andere Trocknungsverfahren eingesetzt werden. Auch ist eine Produktge-

35 winnung durch Filtrationstechniken geeignet.

- 20 -

Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren handelt es sich somit um ein Verfahren, das sehr einfach mit einem äußerst geringen technischen Aufwand, nahezu allerorts anwendbar ist und zu einem hohen Beladungsgrad des Endproduktes führt. Da das Produkt vorzugsweise kristallin vorliegt, ist seine Stabilität gegeben, vor allem im Vergleich zu in der Literatur beschriebenen amorphen Produkten. Eine thermische Belastung wie bei Mahlprozessen findet nicht statt.

Ein Vorteil des erfindungsgemäßen Verfahrens ist die Herstellung einer mikronisierten Arzneistoffzubereitung (bzw. Stoffzubereitung) mit einem (Arznei-)Stoffanteil von über 50 Gew.% (m/m). Gegenüber den üblichen abbauenden Verfahren weist das erfindungsgemäße Verfahren den Vorteil auf, dass kein Eintrag mechanischer Energie zur Zerkleinerung notwendig ist. Demzufolge sind alle Kristalloberflächen natürlichen Ursprunges, keine Bereiche unterschiedlicher Energie (wie sie bei mechanischer Zerkleinerung resultieren) existieren. Bei mechanischer Zerkleinerung resultieren Bruchkanten, die in der Regel unpolar sind.

Ein anderes häufig angewandtes Verfahren zur Erhöhung der Lösungsgeschwindigkeit ist die Einkapselung eines schwerlöslichen Arzneistoffes in Cyclodextrine. Allerdings weisen cyclodextrinhaltige Feststoffe einen nur sehr geringen Arzneistoffgehalt von in der Regel deutlich unter 50 Gew.% (m/m) auf. Ein weiterer Nachteil einer Komplexierung mit Hilfe von Cyclodextrinen ist, dass dieses Verfahren nicht universell einsetzbar ist, da eine Affinität des Arzneistoffes zum Cyclodextrin erforderlich ist. Hierfür ist in erster Linie eine bestimmte Molekülgeometrie erforderlich. So kann z.B. durch große Substituenten eine wirksame Einkapselung verhindert werden. Ein Zusammenhang zwischen der Tendenz zur Komplexbildung und den physikochemischen Eigenschaften des Arzneistoffes besteht in der Regel nicht. Im Gegensatz ist der Einsatz des hier beschriebenen erfindungsgemäßen Verfahrens an die physikochemischen Eigenschaften des Arzneistoffes (z.B. Löslichkeit im Lösungsmittel und Unlöslichkeit im Fällungsmittel) gebunden. Die Unlöslichkeit beispiels-

- 21 -

weise in Wasser stellt also zugleich das Problem der geringen Lösungsgeschwindigkeit (und somit der geringen Bioverfügbarkeit) wie auch die Problemlösung dar. Somit ist das erfindungsgemäße Verfahren an den physikochemischen Eigenschaften des Arzneistoffes orientiert und demzufolge bei allen (Arznei-)Stoffen, die die genannten problematischen physikochemischen Eigenschaften aufweisen, universell einsetzbar.

Im Folgenden sind einige Anwendungsbeispiele aus dem pharmazeutischen Bereich angegeben, um das erfindungsgemäße Verfahren näher zu erläutern, ohne es jedoch auf diese einzuschränken. Es wird deutlich, dass das vorgestellte Verfahren eine drastische Erhöhung der Lösungsgeschwindigkeit des Feststoffs ermöglicht und bei den verschiedensten (Arznei-)Stoffen anwendbar ist. Andere Beispiele illustrieren die Eignung des leicht zu dispergierenden, wenig kohäsiven Pulvers in der pulmonalen Anwendung, wobei eine drastische Steigerung des lungengängigen Anteils zu beobachten ist. Der Wirkstoff erreicht bevorzugt seinen Wirkort, eine unerwünschte Partikeldeposition beispielsweise im Rachenbereich findet kaum statt.

Beispiele

Beispiel 1: Itraconazol

25

0,75 g Itraconazol werden in 500 ml Aceton gelöst. Zur Fällung wird eine 0,005 gew.%ige Lösung von HFMC 4000 (4000ml) in Wasser eingesetzt. Die Lösungen werden schnell vereinigt. Die Partikelgrößenverteilung in der resultierenden Dispersion wird laserdiffraktometrisch bestimmt.

30

Aus den Abbildungen Abb. 1 wird deutlich, dass eine effektive Stabilisierung erzielt wurde: Dargestellt ist die Partikelgrößenverteilung 24h nach erfolgter Fällung.

35

- 22 -

Besonders deutlich wird die Stabilisierung des kolloidalen Zustandes bei Vergleich des Partikelgrößenwachstums, wenn nur mit Wasser ohne Hilfsstoffe gefällt wird (Abb. 2).

- 5 Die Dispersion wird sprühgetrocknet (möglichst unverzüglich nach der Fällung; wie die Partikelgrößenverteilungen zeigen, ist aber auch eine Zwischenlagerung möglich). Das sprühgetrocknete Produkt (Arzneistoffgehalt = 78,95 Gew.%) weist eine Partikelgrößenverteilung auf, die der der Dispersion entspricht, wie aus der REM-
10 Aufnahme (Abb. 3) deutlich wird.

Die Partikelgröße wird demzufolge bereits bei der Herstellung der Dispersion bestimmt. Die Sprühtrocknung beeinflusst die Partikelgröße nicht. Es kommt lediglich zu einer Trocknung der vor-
15 gelegten Dispersion. Die beschleunigte Auflösungsgeschwindigkeit wird in Abb. 4 gezeigt.

Beispiel 2: Ketoconazol

- 20 0,5 g Ketoconazol werden in 100 ml Aceton gelöst. Zur Fällung wird eine 0,025 gew.%ige Lösung von HPMC 4000 (800ml) in Wasser eingesetzt. Die Lösungen werden schnell vereinigt. Die Partikelgrößenverteilung in der resultierenden Dispersion wird laserdiffraktometrisch bestimmt. Aus Abbildung 5 wird deutlich, dass eine
25 effektive Stabilisierung erzielt wurde: Dargestellt ist die Partikelgrößenverteilung 60 min nach erfolgter Fällung. Die Dispersion wird sprühgetrocknet (möglichst unverzüglich nach der Fällung; wie die Partikelgrößenverteilungen zeigen, ist aber auch eine Zwischenlagerung möglich). Das sprühgetrocknete Produkt
30 (Arzneistoffgehalt = 71,4 Gew.%) weist eine Partikelgrößenverteilung auf, die der der Dispersion entspricht, wie aus der REM-Aufnahme (Abb. 6) deutlich wird. Nach Redispergierung in Wasser wird eine Dispersion erhalten, deren Partikelgrößenverteilung (Abb. 7) dem sprühgetrockneten Produkt entspricht, was die
35 Stabilität unterstreicht. Es ist kein Partikelgrößenwachstum festzustellen. Bei Bestimmung der Pulver-Dissolution ist eine deutliche Steigerung der Freisetzungsrates feststellbar (Abb. 8).

Beispiel 3: Ibuprofen

2,5 g Ibuprofen werden in 50 ml Isopropylalkohol gelöst. Zur Fällung wird eine 0,1 gew.%ige Lösung von HPMC 15 (200ml) in 5 Wasser eingesetzt. Die Lösungen werden schnell vereinigt.

Die Partikelgrößenverteilung in der resultierenden Dispersion wird laserdiffraktometrisch bestimmt. Aus den Abbildungen Abb. 9, Abb. 10, und Abb. 11 wird deutlich, dass eine effektive Stabilisierung erzielt wurde: Dargestellt ist die Partikelgrößenverteilung nach erfolgter Fällung, wobei eine mittlere Teilchengröße von 1800 nm vorliegt (Abb. 9). Die Dispersion wird direkt nach der Herstellung sprühgetrocknet. Das sprühgetrocknete Produkt (Arzneistoffgehalt = 92,6 Gew.%) weist eine Partikelgrößenverteilung auf, die der der Dispersion entspricht, wie aus der REM-Aufnahme (Abb. 10) deutlich wird. Nach Redispergierung in Wasser wird eine Dispersion erhalten, deren Partikelgrößenverteilung dem sprühgetrockneten Produkt entspricht, was die Stabilität unterstreicht. Es ist kein Partikelgrößenwachstum festzustellen. Die Steigerung der Lösungsgeschwindigkeit wird in Abb. 12 verdeutlicht.

Beispiel 4: Ibuprofen, kontinuierlicher Prozeß

25 25 g Ibuprofen werden in 500 ml Isopropylalkohol gelöst. Zur Fällung wird eine 0,1 gew.%ige Lösung von HPMC 15 (2000 ml) in Wasser eingesetzt. Die beiden Lösungen werden mittels einer handelsüblichen Schlauchpumpe im Verhältnis 1+4 in einen handelsüblichen statischen Mischer (z.B. einem Wendelmischer, Fa. Kennics) befördert, der sich unmittelbar vor der Sprühdüse des Sprühsturmes befindet. Die hier gebildete Dispersion wird demzufolge unmittelbar nach ihrer Bildung getrocknet. Die Eigenschaften des gebildeten Produktes entsprechen denen aus Beispiel 3.

- 24 -

Beispiel 5: Beta Carotin:

2,4 g Betacarotin, 0,4 g Di-Alpha-Tocopherol und 0,75 g Ascorbyl-
palmitat werden in 10 ml Isopropylalkohol suspendiert. Unter
5 Zugabe von 25 ml Isopropylalkohol wird für 0,4 Sekunden auf 175°C
erwärmt und gemischt, wobei eine Lösung resultiert. Nun wird
unmittelbar mit 220 ml einer wässrigen Lösung gefällt, die 0,1
Gew.% HPMC enthält. Dies entspricht einem Verhältnis HPMC zu
Carotin von 9,1:90,9. Unter Berücksichtigung der Stabilisatoren
10 entsteht ein Endprodukt mit einem Carotin-Anteil von 62,6 Gew.%.
Die Trocknung erfolgt im Sprühturm. Es resultiert ein kolloidales
Pulver.

Beispiel 6: Beta Carotin:

15 2,4 g Betacarotin, 0,4 g Di-Alpha-Tocopherol und 0,75 g Ascorbyl-
palmitat werden in 10 ml Isopropylalkohol suspendiert. Unter
Zugabe von 25 ml Isopropylalkohol wird für 0,4 Sekunden auf 175°C
erwärmt und gemischt, wobei eine Lösung resultiert. Nun wird
20 unmittelbar mit 220 ml einer wässrigen Lösung gefällt, die 0,2
Gew.% HPMC enthält. Dies entspricht einem Verhältnis HPMC zu
Carotin von 15,5:84,5. Unter Berücksichtigung der Stabilisatoren
entsteht ein Endprodukt mit einem Carotin-Anteil von 59,3 Gew.%.
Die Trocknung erfolgt im Sprühturm. Es resultiert ein kolloidales
25 Pulver.

Beispiel 7: Beclometasondipropionat

Die Eignung des erfindungsgemäßen Verfahrens zur Herstellung
30 pulmonaler Arzneistoffe zur Applikation mittels eines Pulver-
inhalators (DPI) wird im folgenden Beispiel verdeutlicht:

1 g Beclometasondipropionat wird in 25 ml Aceton gelöst. Zur
Fällung wird eine 0,01 gew.%ige Lösung von HPMC 50 (400 ml) in
Wasser eingesetzt. Die Lösungen werden schnell vereinigt. Die
35 sich ausbildende Dispersion wird sprühgetrocknet. Das sprühge-
trocknete Produkt zeigt eine gleichmäßige, homogene, enge Par-
tikelgrößenverteilung. Das Pulver zeigt eine nur sehr geringe

- 25 -

Tendenz zur Agglomeration, eine sehr geringe Kohäsivität und ist nicht elektrostatische aufgeladen. Verglichen wird der aufbauend mikronisierte Arzneistoff mit Arzneistoff, der mit Hilfe einer Jet mill mikronisiert wurde. Hier zeigt sich eine starke Agglomeration, sowie eine elektrostatische Aufladung, was während des Mikronisationsvorganges zu Problemen führt. Sowohl der aufbauend mikronisierte als auch der mit Hilfe der Jet-mill mikronisierte Arzneistoff werden zur Ermittlung der lungengängigen Fraktion mit Hilfe eines mehrstufigen-Flüssigkeitsimpaktors (Multi-Stage-Liquid-Impinger, MSLI) (ohne Zusatz weiterer Hilfsstoffe) analysiert. Hier zeigen sich dramatische Unterschiede: Das Jet-mill mikronisierte Produkt besitzt eine fine particle fraktion (bezogen auf die im Applikator zur Verfügung gestellten Arzneistoffmenge), FPF von 14,4 Gew.%; 36 Gew.% des Arzneistoffes verbleiben in der Applikationshilfe, weitere 22 Gew.% scheiden sich im Rachenbereich ab (und gelangen somit in den Verdauungstrakt, was zu Nebenwirkungen führen kann!) und 23% in den oberen Luftwegen. Nur 14,4 Gew.% erreichen ihren eigentlichen Zielort. Ganz anders hingegen bei dem aufbauend mikronisierten Arzneistoff: Hier erreichen 84,4 Gew.% des im Applikator befindlichen Arzneistoffes ihren Wirkort in der Lunge. Die FPF liegt bei 84,4 Gew.%. Nur 0,8 Gew.% verbleiben in der Applikationshilfe. Nur 4,8 Gew.% des Arzneistoffes scheiden sich im Rachenbereich ab. Die Verteilung des Arzneistoffes wird in den Abbildungen Abb. 13 und Abb. 14 illustriert.

**Beispiel 8: kontinuierliches Verfahren für
Beclometasondipropionat**

Die Anwendung des kontinuierlichen Verfahrens zur Herstellung von Arzneistoffen zur pulmonalen Applikation mittels eines Pulverinhalators (DPI) wird in folgendem Beispiel verdeutlicht:

100 g Beclometasondipropionat wird in 2500 ml Aceton gelöst. Zur Fällung wird eine 0,01 gew.%ige Lösung von HPMC 50 (400 ml) in Wasser eingesetzt. Diese Lösungen werden im Verhältnis 1 + 16 in einem statischen Mischer (Wendelmischer) vermischt, wo es zur

- 26 -

Fällung des Arzneistoffes und damit zur Bildung einer feinpartikulären Dispersion kommt. Diese wird dem Sprühturm zugeführt. Das resultierende Mikronisat zeigt dieselben Eigenschaften wie im Beispiel 7 beschrieben.

5

Beispiel 9: Beclometasondipropionat im Suspensionsaerosol

Die Anwendung des Verfahrens zur Herstellung von Arzneistoffen zur pulmonalen Applikation mittels eines Suspensionsaerosols (Zubereitung im Druckbehältnis) wird in folgendem Beispiel verdeutlicht:

1 g Beclometasondipropionat wird in 25 ml Aceton gelöst. Zur Fällung wird eine 0,01 gew.-%ige Lösung von HPMC 50 (400 ml) in Wasser eingesetzt. Die Dispersion wird sprühgetrocknet. Das resultierende Pulver wird in einem Suspensionsaerosol (Treibmittel: FKW: HFA227) verarbeitet. Es resultiert eine gleichförmige Suspension. Auch hier wird eine hohe inhalierbare Fraktion sowie eine hohe content uniformity beobachtet.

20

Beispiel 10:

Das Itraconazol-Pulver aus Beispiel 1 wird in Wasser redispersiert. Es resultiert eine gleichförmige Dispersion, die auch nach 60 Tagen unverändert ist. Die Partikelgrößenverteilung, die 60 Tage nach Redispergierung gemessen wurde, ist in Abb. 15 gezeigt.

Beispiel 11: Cromoglycinsäure-dinatriumsalz (DNCG)

Die Eignung des erfindungsgemäßen Verfahrens zur Herstellung mikronisierter wasserlöslicher Arzneistoffe (in diesem Beispiel zur pulmonalen Applikation mittels eines Pulverinhalators (DPI)) wird im folgenden Beispiel verdeutlicht:

4 g Cromoglycinsäure-dinatriumsalz werden in 100 ml einer 1%igen Lösung von HPMC in Wasser gelöst. Die Fällung wird mit Isopropanol unter schneller Vereinigung im Verhältnis 1:8 durchgeführt.

- 27 -

Die sich ausbildende Dispersion wird sprühgetrocknet. Das sprühgetrocknete Produkt zeigt eine gleichmäßige, homogene, enge Partikelgrößenverteilung. Das Pulver zeigt eine nur sehr geringe Tendenz zur Agglomeration, eine sehr geringe Kohäsivität und ist
5 nicht elektrostatisch aufgeladen.

Verglichen wird der aufbauend mikronisierte Arzneistoff mit Arzneistoff, der mit Hilfe einer Gasstrahlmühle mikronisiert wurde. Hier zeigt sich eine starke Agglomeration, sowie eine
10 elektrostatische Aufladung, was während des Mikronisationsvorganges zu Problemen führt. Sowohl der aufbauend mikronisierte als auch der mit Hilfe der Jet-mill mikronisierte Arzneistoff werden zur Ermittlung der lungengängigen Fraktion mit Hilfe eines mehrstufigen-Flüssigkeitsimpaktors(Multi-Stage-Liquid-Impinger,
15 MSLI) (ohne Zusatz weiterer Hilfsstoffe) analysiert. Hier zeigen sich dramatische Unterschiede: Das Jet-mill mikronisierte Produkt besitzt eine fine particle fraktion (bezogen auf die im Applikator zur Verfügung gestellten Arzneistoffmenge), FPF von 7,3 Gew.%. Ganz anders hingegen bei dem in-situ mikronisierten
20 Arzneistoff: Hier erreichen 74,2 Gew.% des im Applikator befindlichen Arzneistoffes ihren Wirkort in der Lunge. Die FPF liegt bei 74,2 Gew.%. Die Verteilung des Arzneistoffes wird in der Abbildung 16 illustriert.

Patentanprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Mikro- und/oder Nanoteilchen einer Substanz, dadurch gekennzeichnet, dass molekular verteilte Substanz zu Teilchen assoziiert und gleichzeitig in Suspension stabilisiert wird, wobei die Substanz in einem Lösungsmittelsystem dafür gelöst wird und anschließend ein Nicht-Lösungsmittel für diese Substanz, das mit dem Lösungsmittelsystem für diese Substanz mischbar ist, zugesetzt wird, wobei ein oder mehrere Kristallwachstumsinhibitor(en) zugegen ist (sind) und eine schnelle Vereinigung von Lösungsmittelsystem und Nicht-Lösungsmittel durchgeführt wird, wodurch die Substanz unter Bildung einer Dispersion von Teilchen ausgefällt wird, die eine Größe im Bereich Mikro- oder Nanometerbereich aufweisen.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Lösungsmittelsystem ein oder mehrere Lösungsmittel für die Substanz umfaßt.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass das Lösungsmittelsystem eines oder mehrere Lösungsmittel ausgewählt aus aliphatischen oder aromatischen Alkoholen, Ketonen, Nitrilen, insbesondere eines von Ethanol, Methanol Isopropanol, Aceton und/oder Acetonitril umfaßt.
4. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Substanz in dem Nicht-Lösungsmittel für diese Substanz eine Löslichkeit kleiner als 1g/100 ml, insbesondere kleiner 0,1 g/100 ml aufweist.
5. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Nicht-Lösungsmittel eines oder mehrere Nicht-Lösungsmittel ausgewählt aus Wasser, organischem Lösungsmittel mit hydrophilem Charakter wie Methanol umfaßt.

- 29 -

6. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der Stoff ein wasserlöslicher Stoff ist und das Nicht-Lösungsmittel oder das Gemisch mehrerer Nicht-Lösungsmittel ein organisches Lösungsmittel ist, das ein Nicht-Lösungsmittel für den Stoff ist.
7. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass das Nicht-Lösungsmittel-System eines oder mehrere Nichtlösungsmittel ausgewählt ist aus aliphatischen oder aromatischen Alkoholen, Ketonen, Nitrilen, Aldehyden oder Amiden, insbesondere aus linearen oder verzweigten C_1 - C_{10} -Alkoholen, bevorzugt Isopropanol, Methanol oder Ethanol, C_3 - C_{10} -Ketonen, bevorzugt Aceton, Acetaldehyd, Acetonitril oder Dimethylformamid.
8. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der/die Kristallwachstumsinhibitor(en) ausgewählt ist aus Polyvinylalkoholen, Celluloseethern, Celluloseestern, Caseinaten, Casein, Natriumalginat, Polyvinylalkohol-Polyethylenglycol-Propf-Copolymeren, Polyvinylpyrrolidon, Povidon, PVP, Hydroxyethylstärke, HES, Polyacrylaten/Polymethacrylaten, Chitosan, Agar, Pektin, Zucker, Dextranen, Gelatine A, Gelatine B, Gummi arabicum, Poloxameren, ethoxylierten Triglyceriden, Zuckerestern, Zuckerethern, Alkaliseifen (Fettsäuresalzen), ionischen und zwitterionischen Tenside, Polysorbaten, Polyoxyethylenfettalkoholethern, Polyoxyethylenfettsäureestern und Phospholipiden oder irgendwelchen Mischungen derselben, insbesondere solche ausgewählt aus der Gruppe der hydrophilen Polymere.
9. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der/die Kristallwachstumsinhibitor(en) ein Celluloseether ist, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Methylcellulose und Methylhydroxyethylcellulose.

- 30 -

10. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der Kristallwachstumsinhibitor Hydroxypropylmethylcellulose ist.
11. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Konzentration an Kristallwachstumsinhibitor bezogen auf die auszufällende Substanz im Bereich von 0,01 bis 50 Gew.%, vorzugsweise 0,1 bis 30 Gew.% und bevorzugt 0,5 bis 20 Gew.% liegt.
12. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Teilchen in kristalliner Form oder amorpher Form vorliegen.
13. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Teilchen in kristalliner oder amorpher Form vorliegen und eine Größe von 100 μm bis 10 nm, vorzugsweise 50 μm bis 20 nm, insbesondere 30 μm bis 30 nm und besonders bevorzugt 15 μm bis 100 nm aufweisen.
14. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Substanz ein Wirkstoff ist.
15. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Substanz ein pharmazeutischer Wirkstoff ist.
16. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Dispersion sprühgetrocknet oder gefriergetrocknet oder durch Solvent Evaporation getrocknet wird oder dass das Pulver durch Filtrationstechniken gewonnen wird oder dass eine Kombination verschiedener dieser Verfahren eingesetzt wird.
17. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die nach diesem Verfahren mikronisierte Substanz einen Stoff oder Arzneistoff darstellt, der eine

- 31 -

geringe Kohäsivität, eine geringe Adhäsivität sowie eine nur äußerst geringe elektrostatische Aufladung besitzt.

18. Verwendung von Mikro- und/oder Nanoteilchen, die nach einem Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 17 hergestellt worden sind, zur Herstellung von kolloidalen Dispersionen.
19. Verwendung von Mikro- und/oder Nanoteilchen, die nach einem Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 17 hergestellt worden sind, zur Herstellung von festen, halbfesten, flüssigen oder in Luft zu dispergierenden Arzneimitteln, Zubereitungen oder Anwendungsformen.
20. Verwendung von Mikro- und/oder Nanoteilchen, die nach einem Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 17 hergestellt worden sind, in Arzneimitteln, um die Lösungsgeschwindigkeit und damit die Bioverfügbarkeit des Wirkstoffs zu erhöhen.
21. Verwendung von Mikro- und/oder Nanoteilchen, die nach einem Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 17 hergestellt worden sind, in Arzneimitteln zur parenteralen Anwendung.
22. Verwendung von Mikro- und/oder Nanoteilchen, die nach einem Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 17 hergestellt worden sind, in Arzneimitteln zur pulmonalen Anwendung in einem Pulverinhalator mit oder ohne Zusatz weiterer Hilfs- oder Trägerstoffe.
23. Verwendung von Mikro- und/oder Nanoteilchen, die nach einem Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 17 hergestellt worden sind, in Arzneimitteln zur pulmonalen Anwendung in einem Suspensionsaerosol (Zubereitung im Druckbehältnis), wobei neben dem Treibmittel oder Treibmittelgemisch vorzugsweise keine weiteren Hilfsstoffe eingesetzt werden.

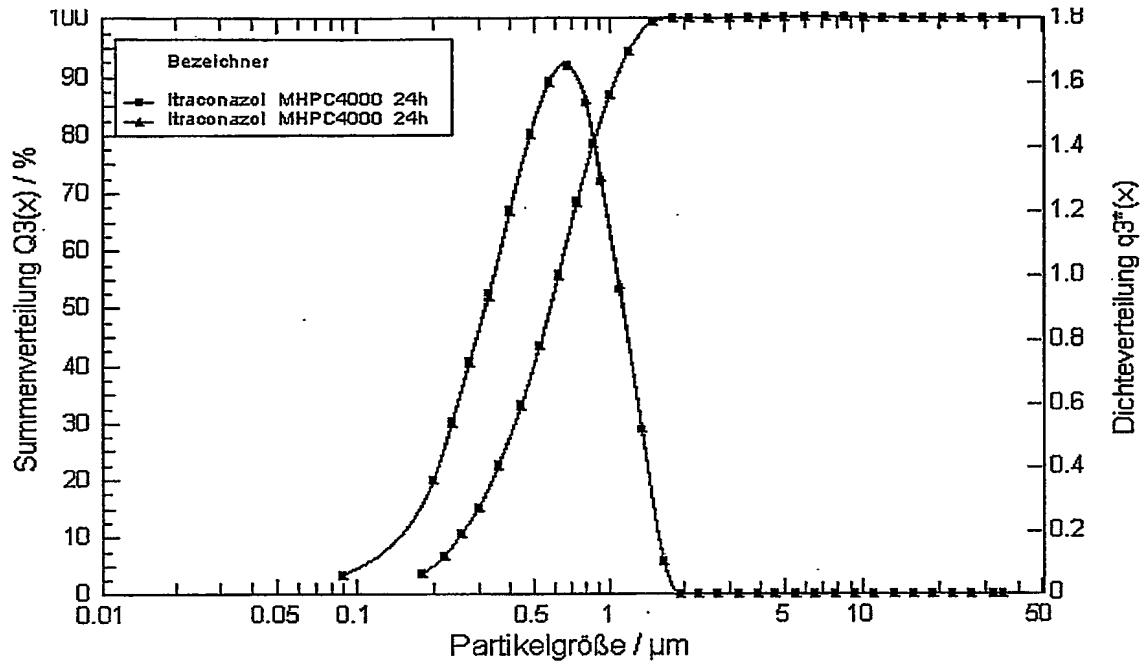


Abb. 1: 24 h nach Fällung

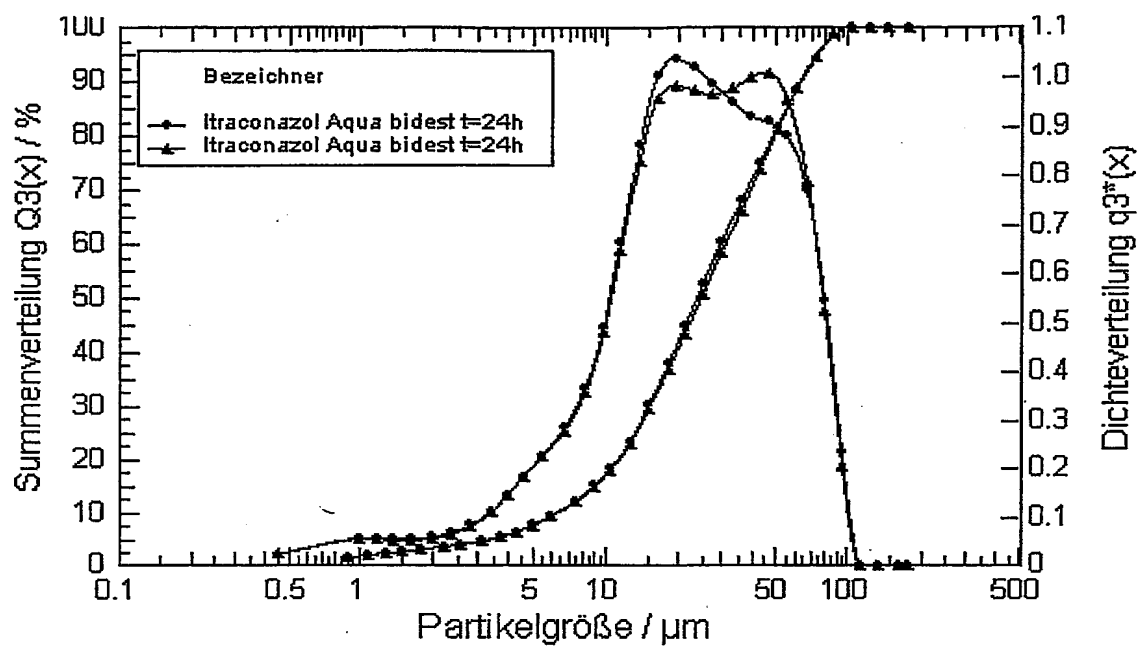


Abb. 2: Partikelgrößenverteilung nach 24h bei Verwendung reinen Wassers zur Fällung

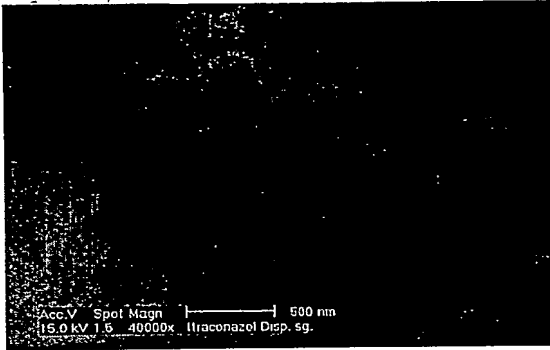


Abb. 3: REM-Aufnahme des sprühgetrockneten Produktes

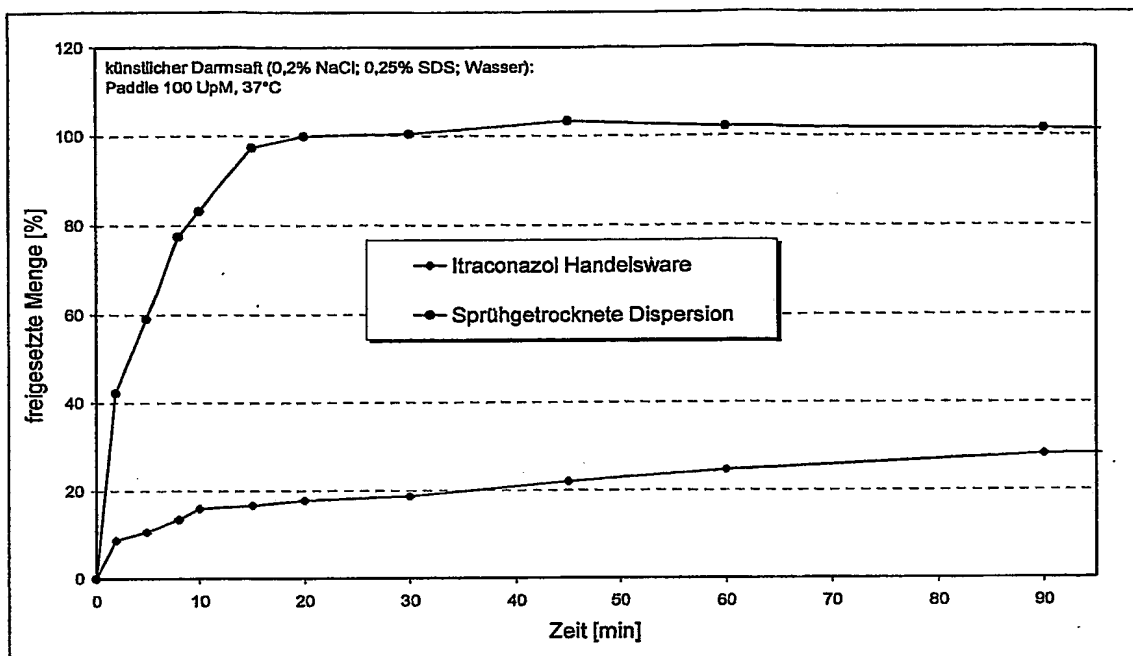


Abb. 4: Freisetzungprofil (Powder-Dissolution)

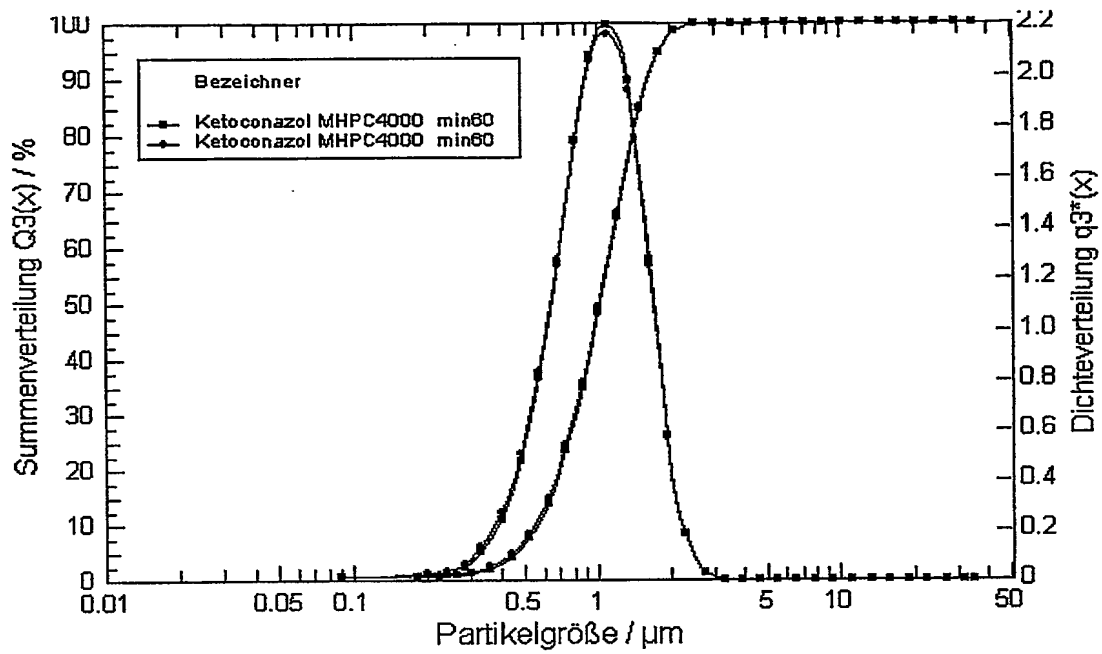


Abb. 5: Partikelgrößenverteilung 60 min nach Fällung

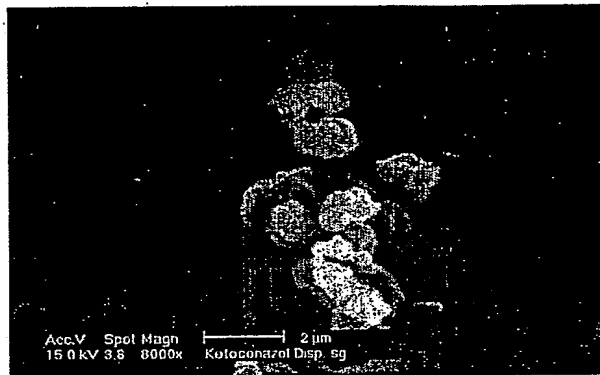


Abb. 6: sprühgetrocknete Dispersion

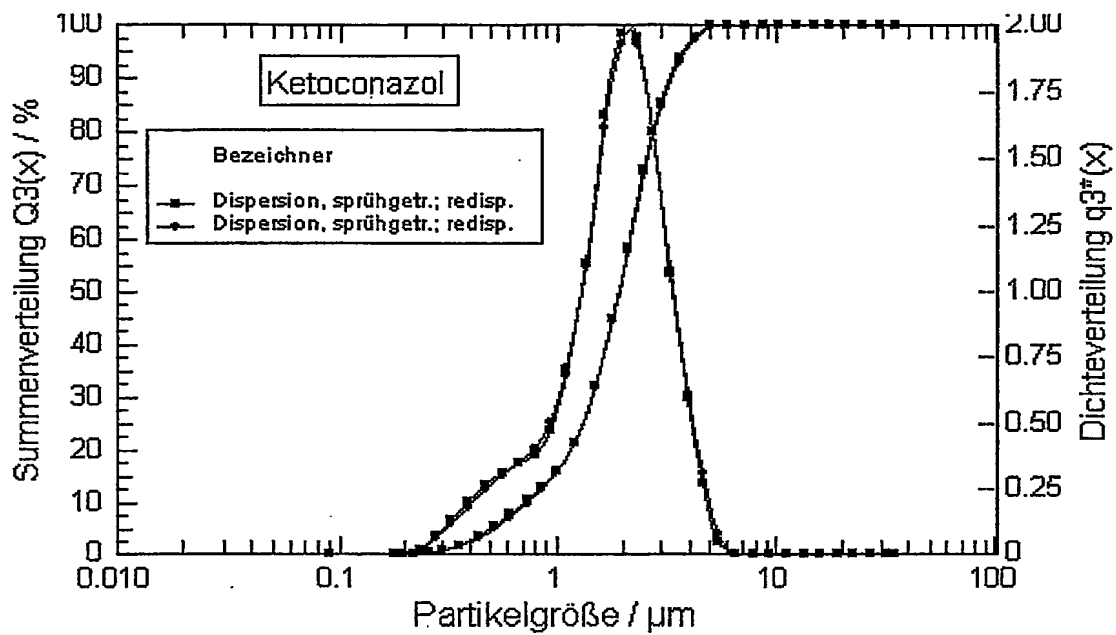


Abb. 7: Partikelgrößenverteilung einer sprühgetrockneten Dispersion
120 min nach Redispergierung in Wasser

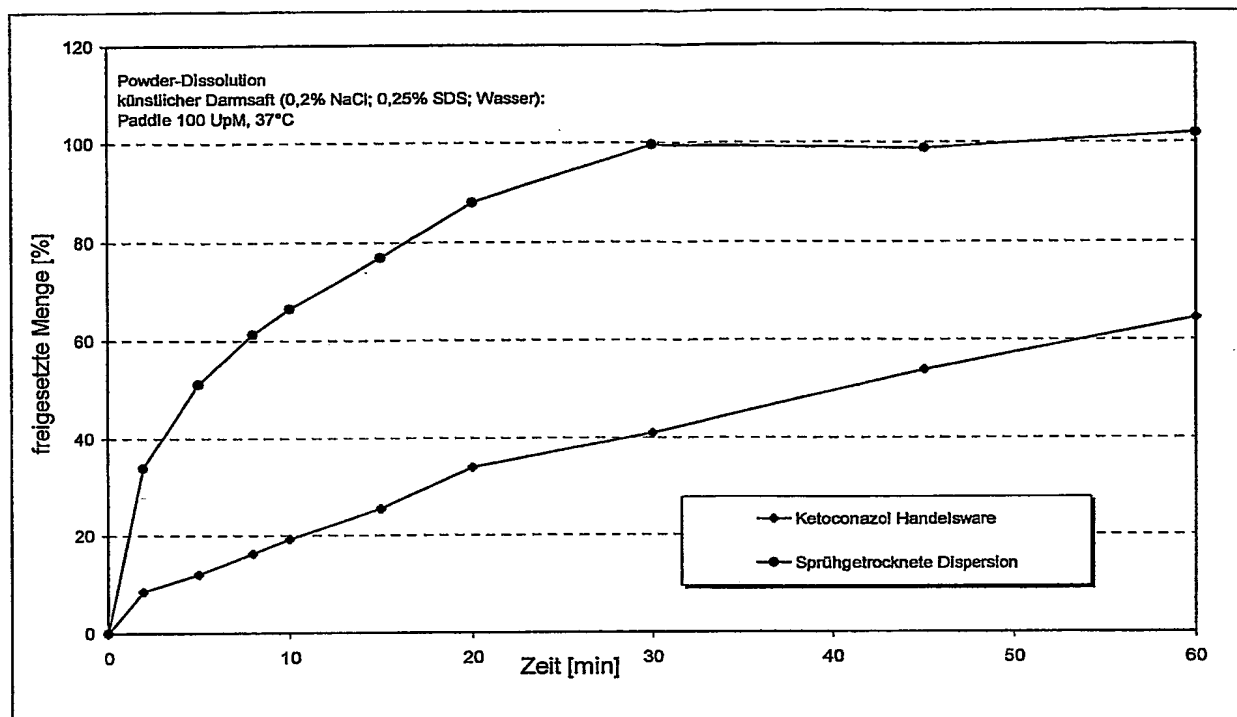


Abb. 8: Freisetzungprofil (Powder-Dissolution)

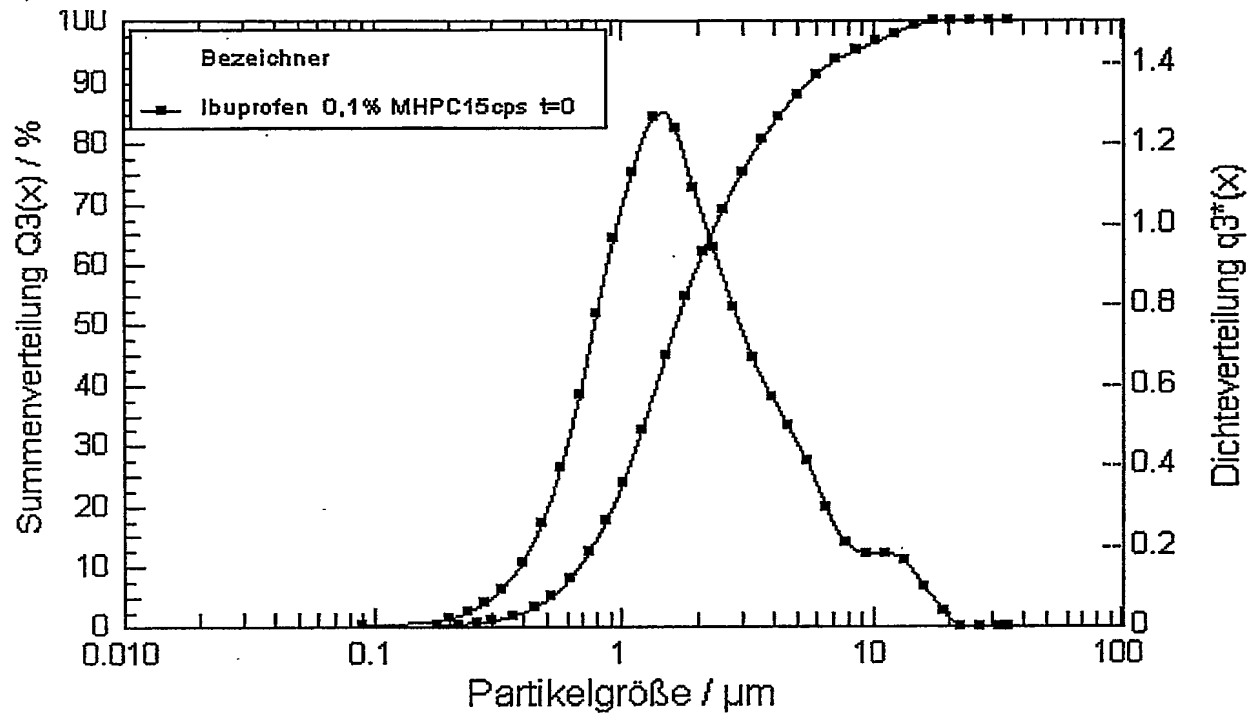


Abb. 9: Partikelgrößenverteilung Dispersion direkt nach Fällung



Abb. 10: REM-Aufnahme des sprühgetrockneten Produktes

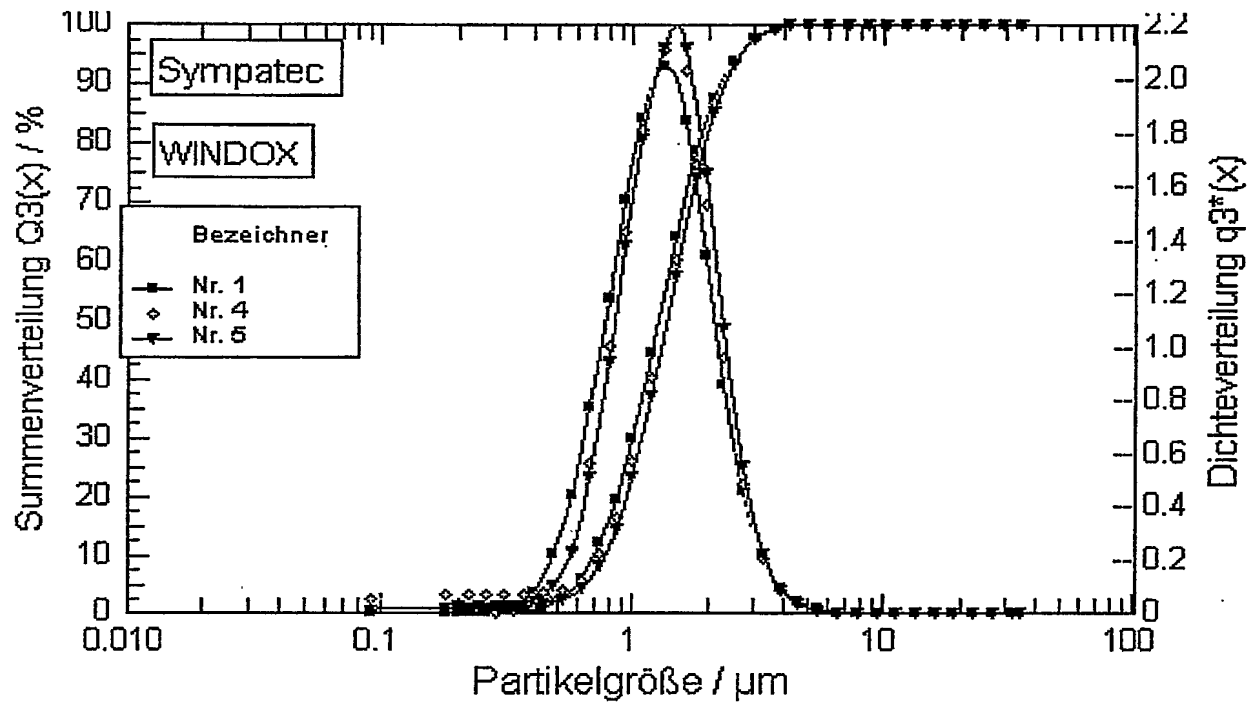


Abb. 11: Partikelgrößenverteilung sprühgetrocknetes Produkt, redispergiert.

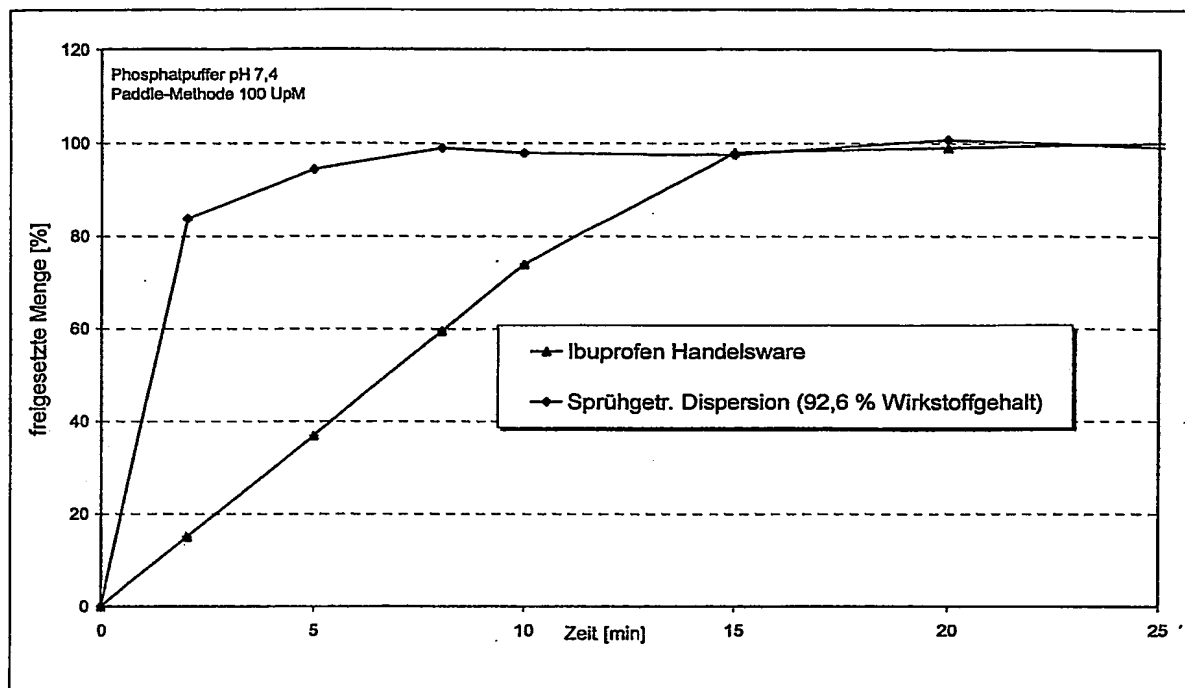


Abb. 12: Freisetzungsprofil (Powder-Dissolution)

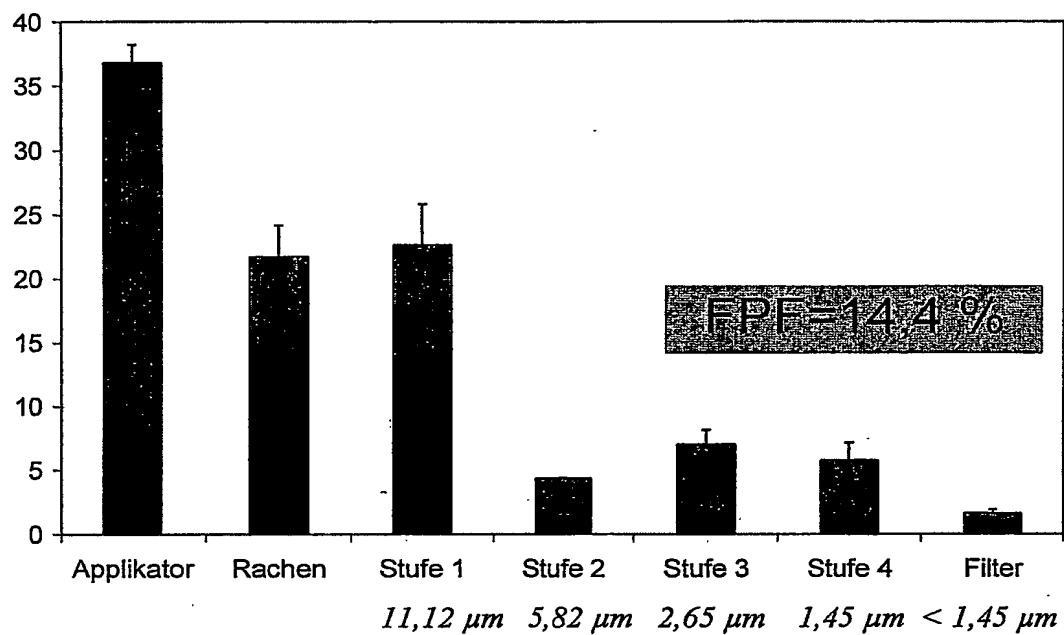


Abb. 13: Verteilungsverhalten des jet-mill-mikronisierten Arzneistoffes

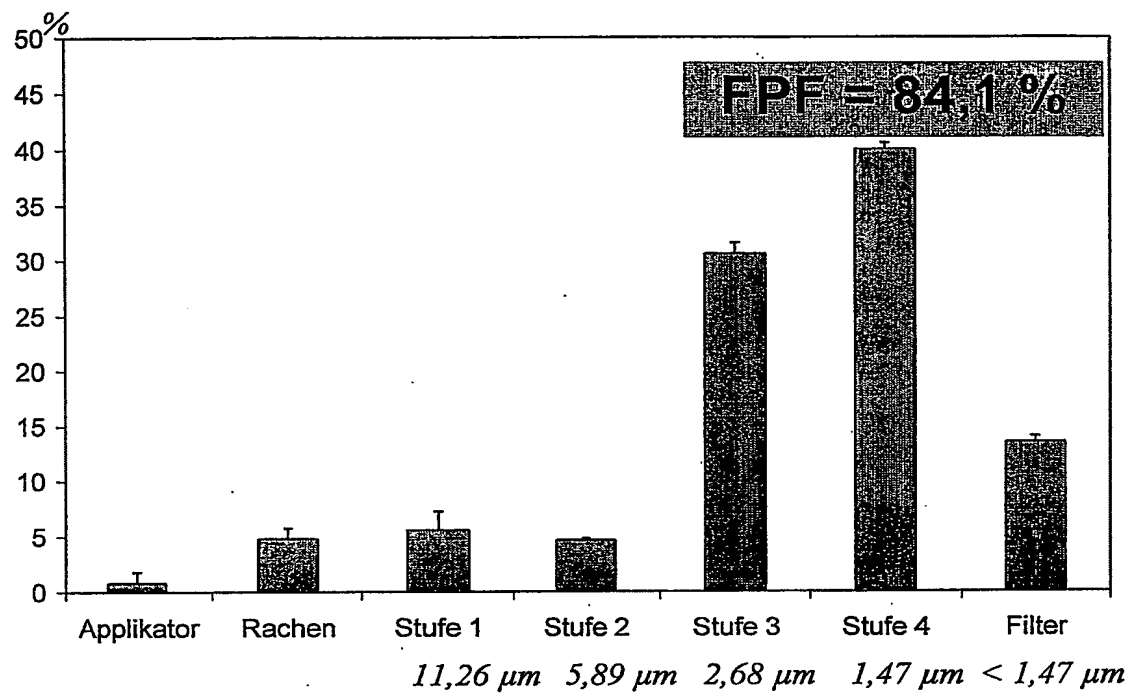


Abb. 14: Verteilungsverhalten des aufbauend mikronisierten Arzneistoffes

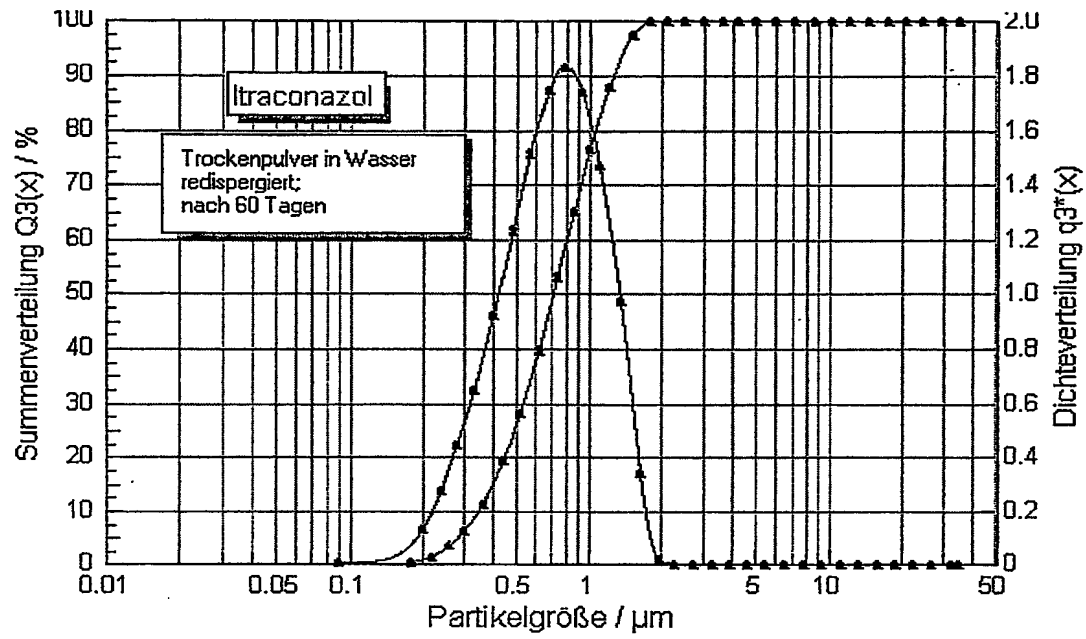


Abb. 15: Itraconazol, 60 Tage nach Redispergierung

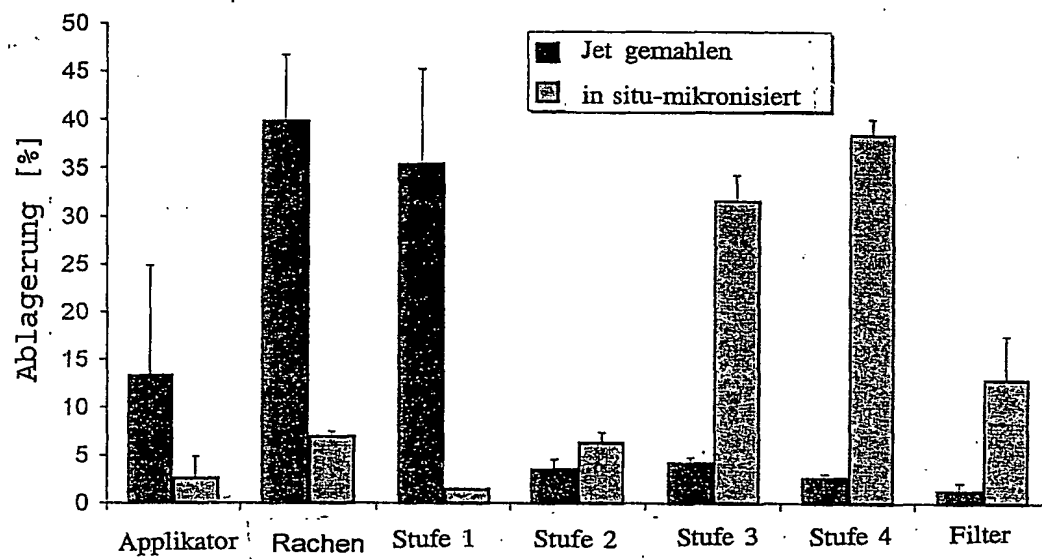


Abb. 16: Vergleich der in-vitro-Ablagerung von gemahlenem und in-situ-mikronisiertem DNCG.

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
2. Oktober 2003 (02.10.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/080034 A3

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 9/14**,
9/51, B01D 9/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/02984

(22) Internationales Anmeldedatum:
21. März 2003 (21.03.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 14 031.6 27. März 2002 (27.03.2002) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): **PHARMATECH GMBH** [DE/DE]; Schlotfeldtsberg
14 a, 24220 Flintbek (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **MÜLLER, Bernd, W.**

[DE/DE]; Schlotfeldtsberg 14 A, 24220 Flintbek (DE).
RASENACK, Norbert [DE/DE]; Chemnitzerstr. 20,
24114 Kiel (DE).

(74) Anwälte: **VAN HEESCH, Helmut** usw.; Uexküll & Stol-
berg, Beselerstr. 4, 22607 Hamburg (DE).

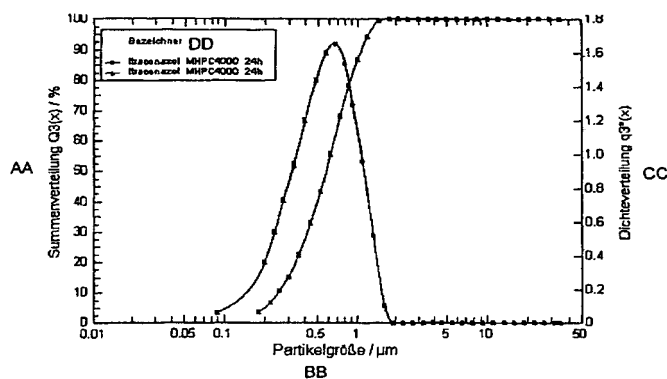
(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO,
RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: METHOD FOR THE PRODUCTION AND THE USE OF MICROPARTICLES AND NANOPARTICLES BY CON-
STRUCTIVE MICRONISATION

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG UND ANWENDUNG VON MIKRO- UND NANOTEILCHEN
DURCH AUFBAUENDE MIKRONISATION



24 h nach Fällung
24H AFTER PRECIPITATION

AA TOTAL DISTRIBUTION Q3(X) %
BB PARTICLE SIZE / µm
CC DENSITY DISTRIBUTION q3*(X)
DD IDENTIFIERS

(57) Abstract: The invention relates to a method for producing microparticles and/or nanoparticles of a substance, wherein particles are formed from a molecularly distributed substance which is simultaneously stabilised in a suspension. The substance is dissolved in a solvent system and subsequently a non-solvent for said substance is added whereby said non-solvent can be mixed with the solvent system for said substance. One or several crystal growth inhibitors are added and a rapid merging of solvents and non-solvents takes place. The substance is precipitated by forming a dispersion of particles whose size lies within the micrometer or nanometer range.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

WO 03/080034 A3



DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.*

Veröffentlicht:

- *mit internationalem Recherchenbericht*
- *vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen*

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen

Recherchenberichts: 27. November 2003

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung beschreibt ein Verfahren zur Herstellung von Mikro- und/oder Nanoteilchen einer Substanz, bei dem molekular verteilte Substanz zu Teilchen assoziiert und gleichzeitig in Suspension stabilisiert wird, wobei die Substanz in einem Lösungsmittelsystem dafür gelöst wird und anschliessend ein Nicht-Lösungsmittel für diese Substanz, das mit dem Lösungsmittelsystem für diese Substanz mischbar ist, zugesetzt wird, wobei ein oder mehrere Kristallwachstumsinhibitor(en) zugegen ist (sind) und eine schnelle Vereinigung von Lösungsmittel und Nichtlösungsmittel durchgeführt wird, wodurch die Substanz unter Bildung einer Dispersion von Teilchen ausgefällt wird, die eine Grösse im Bereich Mikro- oder Nanometerbereich aufweisen.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Patent Application No.

PCT/EP 03/02984

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K9/14 A61K9/51 B01D9/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K B01D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS, MEDLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>RUCH F ET AL: "Preparation of micrometer size budesonide particles by precipitation"</p> <p>JOURNAL OF COLLOID AND INTERFACE SCIENCE</p> <p>01 SEP 2000 UNITED STATES,</p> <p>vol. 229, no. 1,</p> <p>1 September 2000 (2000-09-01), pages</p> <p>207-211, XP002253141</p> <p>ISSN: 0021-9797</p> <p>cited in the application</p> <p>abstract</p> <p>paragraphs '02.2!', '2.2.1!', '03.1!', '0004!</p> <p>figure 1</p> <p style="text-align: center;">---</p> <p style="text-align: center;">-/--</p>	<p>1-9,</p> <p>11-23</p>

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 September 2003

Date of mailing of the international search report

24/09/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Epskamp, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In International Application No
PCT/EP 03/02984

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GASSMANN P ET AL: "HYDROSOLS-ALTERNATIVES FOR THE PARENTERAL APPLICATION OF POORLY WATER SOLUBLE DRUGS" EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICS AND BIOPHARMACEUTICS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V., AMSTERDAM, NL, vol. 40, no. 2, 1 April 1994 (1994-04-01), pages 64-72, XP000441962 ISSN: 0939-6411 cited in the application abstract paragraph '02.1! - paragraph '02.3! paragraphs '03.1!, '03.2!, tables 1,3,4	1-8, 11-23
X	STECKEL H ET AL: "MICRONIZING OF STEROIDS FOR PULMONARY DELIVERY BY SUPERCRITICAL CARBON DIOXIDE" INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS, AMSTERDAM, NL, vol. 152, no. 1, 1997, pages 99-110, XP002052065 ISSN: 0378-5173 cited in the application abstract paragraphs '02.1!, '0003!	1-6,8, 11-23
A	WO 01 14036 A (AVENTIS PHARMA LTD) 1 March 2001 (2001-03-01) page 3, line 4 -page 4, line 5 examples	1-23
A	WO 96 32095 A (ASTRA AB) 17 October 1996 (1996-10-17) page 3, line 7 - line 17 examples	1-23
E	WO 03 032951 A (DOW GLOBAL TECHNOLOGIES INC) 24 April 2003 (2003-04-24) page 3, line 8 -page 5, line 7 examples	1-23
P,X	& US 2003/049323 A1 13 March 2003 (2003-03-13)	1-23

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Int. Patent Application No
 PCT/EP 03/02984

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0114036	A	01-03-2001	AU 6461500 A	19-03-2001
			CA 2376269 A1	01-03-2001
			EP 1214129 A1	19-06-2002
			WO 0114036 A1	01-03-2001
			US 2003049321 A1	13-03-2003
WO 9632095	A	17-10-1996	AT 230257 T	15-01-2003
			AU 694863 B2	30-07-1998
			AU 5352496 A	30-10-1996
			CA 2217062 A1	17-10-1996
			CN 1186428 A , B	01-07-1998
			DE 69625589 D1	06-02-2003
			DK 820276 T3	17-03-2003
			EP 0820276 A1	28-01-1998
			ES 2188750 T3	01-07-2003
			JP 11503448 T	26-03-1999
			NO 974557 A	02-10-1997
			NZ 305515 A	29-03-1999
			PT 820276 T	30-04-2003
			WO 9632095 A1	17-10-1996
			TW 492877 B	01-07-2002
			US 6221398 B1	24-04-2001
			ZA 9602596 A	14-10-1996
WO 03032951	A	24-04-2003	WO 03032951 A1	24-04-2003
			US 2003049323 A1	13-03-2003

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/02984

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K9/14 A61K9/51 B01D9/00

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K B01D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS, MEDLINE

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>RUCH F ET AL: "Preparation of micrometer size budesonide particles by precipitation" JOURNAL OF COLLOID AND INTERFACE SCIENCE 01 SEP 2000 UNITED STATES, Bd. 229, Nr. 1, 1. September 2000 (2000-09-01), Seiten 207-211, XP002253141 ISSN: 0021-9797 in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung Absätze '02.2!', '2.2.1!', '03.1!', '0004! Abbildung 1</p> <p style="text-align: center;">--- -/-</p>	<p>1-9, 11-23</p>

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen:

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindertischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindertischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

2. September 2003

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

24/09/2003

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Epskamp, S

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

lr ionales Aktenzeichen
PCT/EP 03/02984

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>GASSMANN P ET AL: "HYDROSOLS-ALTERNATIVES FOR THE PARENTERAL APPLICATION OF POORLY WATER SOLUBLE DRUGS"</p> <p>EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICS AND BIOPHARMACEUTICS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V., AMSTERDAM, NL, Bd. 40, Nr. 2, 1. April 1994 (1994-04-01), Seiten 64-72, XP000441962</p> <p>ISSN: 0939-6411</p> <p>in der Anmeldung erwähnt</p> <p>Zusammenfassung</p> <p>Absatz '02.1! - Absatz '02.3!</p> <p>Absätze '03.1!, '03.2!,</p> <p>Tabellen 1,3,4</p>	1-8, 11-23
X	<p>STECKEL H ET AL: "MICRONIZING OF STEROIDS FOR PULMONARY DELIVERY BY SUPERCRITICAL CARBON DIOXIDE"</p> <p>INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS, AMSTERDAM, NL, Bd. 152, Nr. 1, 1997, Seiten 99-110, XP002052065</p> <p>ISSN: 0378-5173</p> <p>in der Anmeldung erwähnt</p> <p>Zusammenfassung</p> <p>Absätze '02.1!, '0003!</p>	1-6,8, 11-23
A	<p>WO 01 14036 A (AVENTIS PHARMA LTD)</p> <p>1. März 2001 (2001-03-01)</p> <p>Seite 3, Zeile 4 -Seite 4, Zeile 5</p> <p>Beispiele</p>	1-23
A	<p>WO 96 32095 A (ASTRA AB)</p> <p>17. Oktober 1996 (1996-10-17)</p> <p>Seite 3, Zeile 7 - Zeile 17</p> <p>Beispiele</p>	1-23
E	<p>WO 03 032951 A (DOW GLOBAL TECHNOLOGIES INC) 24. April 2003 (2003-04-24)</p> <p>Seite 3, Zeile 8 -Seite 5, Zeile 7</p> <p>Beispiele</p>	1-23
P,X	<p>& US 2003/049323 A1</p> <p>13. März 2003 (2003-03-13)</p>	1-23

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/02984

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0114036 A	01-03-2001	AU 6461500 A	19-03-2001
		CA 2376269 A1	01-03-2001
		EP 1214129 A1	19-06-2002
		WO 0114036 A1	01-03-2001
		US 2003049321 A1	13-03-2003
WO 9632095 A	17-10-1996	AT 230257 T	15-01-2003
		AU 694863 B2	30-07-1998
		AU 5352496 A	30-10-1996
		CA 2217062 A1	17-10-1996
		CN 1186428 A ,B	01-07-1998
		DE 69625589 D1	06-02-2003
		DK 820276 T3	17-03-2003
		EP 0820276 A1	28-01-1998
		ES 2188750 T3	01-07-2003
		JP 11503448 T	26-03-1999
		NO 974557 A	02-10-1997
		NZ 305515 A	29-03-1999
		PT 820276 T	30-04-2003
		WO 9632095 A1	17-10-1996
		TW 492877 B	01-07-2002
		US 6221398 B1	24-04-2001
		ZA 9602596 A	14-10-1996
WO 03032951 A	24-04-2003	WO 03032951 A1	24-04-2003
		US 2003049323 A1	13-03-2003

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☒ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☐ **FADED TEXT OR DRAWING**

☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☒ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)